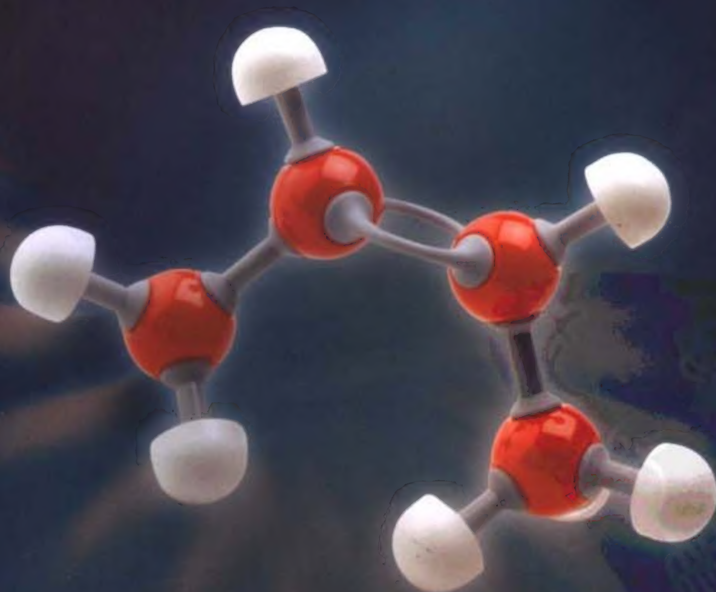
高 等 学 校 教 材

Advanced Organic Chemistry

高等有机化学

魏荣宝 主编





高等教育出版社
Higher Education Press

Advanced Organic Chemistry

ISBN 978-7-04-021197-9



定价 41.80 元

高等学校教材

高等有机化学

魏荣宝　主编



高等教育出版社

内容提要

本书是高等学校化学与化工类专业高等有机化学课程教材。全书共分19章，主要有共价键和分子间作用力；有机化学中的电子效应和空间效应；反应机理；氧化还原反应；复杂有机物命名和NMR谱；酸碱理论；芳香性；立体化学；有机活性中间体；亲电加成反应；亲电取代反应；亲核加成反应；亲核取代反应；自由基反应；消除反应；有机光化学；周环反应；分子重排反应；超分子化学简介等。每章中有思考题，章末有习题和习题参考答案。本书特色：加强了结构、反应和反应机理的描述，注意知识的更新和规律性总结，同时注重反映学科发展前沿的最新成就。书后有附录和主要参考文献。

本书可供普通高等学校化学化工类、制药类、材料类、环境类等专业本科高年级学生和研究生使用，也可供相关专业和研究人员选用。

图书在版编目(CIP)数据

高等有机化学 / 魏荣宝主编．—北京：高等教育出版社，2007.5

ISBN 978-7-04-021197-9

Ⅰ.高… Ⅱ.魏… Ⅲ.有机化学-高等学校-教材 Ⅳ.O62

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第037612号

策划编辑 鲍浩波 **责任编辑** 岳延陆 **封面设计** 张楠 **责任绘图** 朱静
版式设计 余杨 **责任校对** 杨雪莲 **责任印制** 朱学忠

出版发行	高等教育出版社	购书热线	010-58581118
社址	北京市西城区德外大街4号	免费咨询	800-810-0598
邮政编码	100011	网址	http://www.hep.edu.cn
总机	010-58581000		http://www.hep.com.cn
		网上订购	http://www.landraco.com
经销	蓝色畅想图书发行有限公司		http://www.landraco.com.cn
印刷	保定市中画美凯印刷有限公司	畅想教育	http://www.widedu.com
开本	787×1092 1/16	版次	2007年5月第1版
印张	37	印次	2007年5月第1次印刷
字数	900 000	定价	41.80元

物料号 21197-00

序

高等有机化学是化学、化工、材料、医类等研究生以及大学高年级学生的必修课程。在掌握基础有机化学的基础上，学习高等有机化学将对化学结构、反应机理、合成艺术有更高层次理解，使学生在有机化学领域里不断地提高发现问题、提出问题的能力和分析问题、解决问题的本领。

据中国化学会报道，截止到2006年11月5日，在Chemical Abstract上登录的已知结构的化合物已达30 168 385种，其中绝大多数是有机化合物。如今有机化学已发展成为包含物理有机化学、有机合成化学、天然有机化学、化学生物学、金属有机化学、药物有机化学、农药化学、新材料化学、分离分析化学等学科且内容相互交叉、相互交融的重要基础科学。

作者在出版了"少学时"的高等有机化学教材之后，又编写了"多学时"的教材。该教材在传统知识介绍的基础上，增加学生必须很好掌握的复杂有机化合物的命名，有机立体化学中确定构型的一些新规定等；介绍了新知识如树形化合物、分子棒、环糊精、环性立体异构、无溶剂合成、微波合成和Metathesis反应等；特别是结合现代技术对一些传统基础知识做了新的诠释：如烷基的电子效应，烷基苯的亲电子取代反应历程等；书中多处采用三维结构图，强化了有机物质的立体概念；书后附有一定难度的习题和参考答案，以便学生更好地掌握和巩固所学到的知识。

本书内容丰富，选材新颖，有深入浅出、简明扼要的特色，适合高等学校研究生使用和本科高年级学生学习选用，对有关专业研究人员自学、考研、进修也是一本很有价值的参考书。

中国工程院院士、南开大学教授

李正名

2006年11月2日

前　言

高等有机化学是高等学校理工农医类专业高年级学生和研究生的必修课程。在基础有机化学的基础上，高等有机化学将对有机化学中的结构、反应机理、合成艺术进一步深入系统地讨论，使学生继续深化有机化学的学习，不断提高发现问题、提出问题的能力和分析问题、解决问题的技能。

20 世纪 80 年代以来，全世界每年在美国化学文摘(CA)登录的新有机化合物上百万种。据中国化学会报道，截止到 2006 年 11 月 5 日，人类已知结构的化合物已达 30 168 385 种，其中绝大多数是有机化合物。如今有机化学已发展成为包括物理有机化学、有机合成化学、天然产物有机化学、有机化学生物学、金属有机化学、药物有机化学、农药有机化学、有机新材料化学、有机分离分析化学等学科相互交叉、相互包容的基础科学。

学科的迅速发展，为有机化学科学提供了难得的发展机遇和挑战。据了解，国内的理工农医院校几乎都讲授高等有机化学课，为了适应 21 世纪教学改革的需要，在高等教育出版社的指导帮助下，结合本书作者多年的教学科研经验，编写了这本新教材。该教材力图在课程体系、教学内容和指导学生学习方法上有所创新，希望能成为广大读者喜欢的一本书。

全书共分 19 章。第 1 章共价键，介绍了分子轨道理论、共振论、杂化轨道与构型以及氢键。第 2 章有机化学中的电子效应和空间效应，介绍了有机化学中的电子效应(诱导效应、共轭效应与超共轭效应、场效应)以及烷基在不同环境中的电子效应(吸电子诱导效应、给电子的诱导效应和超共轭效应)等。第 3 章反应机理及研究方法，介绍了有机反应的类型、研究反应机理的方法、同位素效应和 Hammett 取代基效应等。第 4 章氧化还原反应，介绍了几种典型历程和几种典型的氧化还原反应。第 5 章复杂有机化合物命名和 NMR 谱，介绍了多桥环、多螺环、偶氮染料、树形化合物、芳稠环化合物、杂环化合物的命名和系统命名法与 IUPAC 命名法的区别；利用 300 MHz NMR 谱确定取代苯基位置的简单方法和手性因素对 NMR 的影响。第 6 章酸碱理论，介绍了软硬酸碱及 Hammett 酸函数的概念。第 7 章有机化合物的芳香性，介绍了芳香性、非芳香性、反芳香性、同芳香性及反同芳香性的判断。方克酸、二茂铁、Y 芳香性以及在有机化学中的应用。第 8 章立体化学，介绍了有机分子的构象，手性中心化合物的光学异构(C、S、P、N、Si 等)，手性轴化合物的光学异构(丙二烯型化合物、螺环类化合物、螺杂环和螺环酮类化合物、亚烷基环烃类化合物、联芳烃类化合物、金刚烷类型化合物、索烷类化合物)，含手性面化合物的光学异构(柄状化合物、螺旋化合物)和环状立体异构(cyclostereoisomerism)，构象异构体以及旋光化合物的构型标记的特殊规定和用氧化数法弥补 Cahn－Ingold－Prelog 顺序规则的缺欠等内容。第 9 章有机活性中间体，介绍了碳正离子中间体、碳负离子中间体、自由基中间体的稳定性和构象。第 10 章亲电加成反应，介绍了碳－碳双键、碳－碳三键的加成历程、立体化学、邻位效应、反马氏加成等内容。第 11 章亲电取代反应，介绍了饱和碳原子上的亲电取代反应和苯环上的亲电取代反应，对烷基苯的定位效应进行了新的解释。第 12 章亲核加成反应，介绍了碳－碳双键、碳－碳三键、羰基、羧酸衍生物进行亲核加成的历程，立体化学以及结构与活性的关系。第 13 章亲核取代反应，

介绍了 S_N1、S_N2、S_Ni、邻位基团参与等历程。第 14 章自由基的反应，介绍了卡宾、乃春及 2005 年获 Nobel 奖的 Metathesis 反应。第 15 章消除反应，介绍了 E1、E1cb、E2 和热消除历程以及反 Saytzff 规则和 Hofmann 规则的实例。第 16 章有机光化学，介绍了光化学的基本概念以及烯烃、芳烃、酮类的光化学反应。第 17 章周环反应，介绍了前线轨道理论，电环化反应，环加成反应([4+2]环加成反应、烯炔的环加成反应、Diels－Alder 烯加成反应、[2+2]环加成反应以及[4+6]、[4+8]反应)，σ 键迁移([1,3]σ－H 迁移、[1,5]σ－H 迁移、σ－碳迁移)。第 18 章分子重排反应。第 19 章超分子化学，介绍了大环冠醚、环糊精、杯芳烃、树形化合物、分子棒的合成、性质和应用。

为了扩大学生的知识面，加强学生创新能力的培养，书后附有 ChemDraw 绘图工具、有机化合物网址、各国专利网址、国内外有影响的有机化学方面杂志简介以及本书在编写过程中参考过的最近出版的有机化学参考书。

书中加强了规律性的总结，使学生逐步掌握用规律去记忆理解，摆脱死记硬背的烦恼。如 S_N 反应中邻位效应基团特征；Pinacol 重排基团移动与开环次序；硝基对苯环上基团酸性、碱性和活性影响的一致性等。

增加了一些新的内容。如：无溶剂合成和微波合成；特殊立体异构体的构型标记，Prelog1980 年关于 Z/E 顺序规则的修改建议；关于 Cahn－Ingold－Prelog 顺序规则的缺欠及用氧化数判断的建议；环状立体异构；分子棒；手性化合物构型的确定方法及 R/S 构型与旋光方向的经验规律等；关于烷基苯电子效应的解释；用 ^{13}C－NMR 的化学位移值解释取代基的定位效应；烷基的吸电子诱导效应；采用换元法命名复杂有机化合物等。

感谢高等教育出版社岳延陆编审、鲍浩波、翟怡编辑对本书出版的鼓励和支持，使我们树立了一定要写好这本书的决心。感谢国家基金委(No. 20472064)对我们科研工作的支持，书中许多新的知识来自于我们的科研项目的研究成果。

感谢中国工程院院士、著名有机化学专家、南开大学李正明教授为本书作序，先生的热情鼓励和支持，使我受益匪浅。

著名有机化学专家、南开大学王积涛教授曾对本书初稿提出宝贵意见，恩师的谆谆教诲，永远铭记在心，终身难忘。作者愿将此书献给尊敬的导师，以寄托永久的思念。

感谢我的老师、著名有机化学专家、南开大学周秀中教授花费了大量的精力和时间对全书进行认真仔细的审阅，提出了很好的修改意见。作者按照先生的意见，对有关部分进行了修改和补充。

本书在编写过程中，参考了大量国内外有机化学专家、学者的文献资料和出版的教科书，深表谢意。

参加本书编写的有梁娅、陆燕、王志新(第 3 章，第 16 章，第 17 章)，其余章节由魏荣宝编写，研究生陈苏战、刘秀明、李洪波、郭金晶等参加了部分工作。全书由魏荣宝统稿和定稿。

由于水平有限，疏漏之处在所难免，敬请批评指正。

魏荣宝
2006 年 9 月

目　录

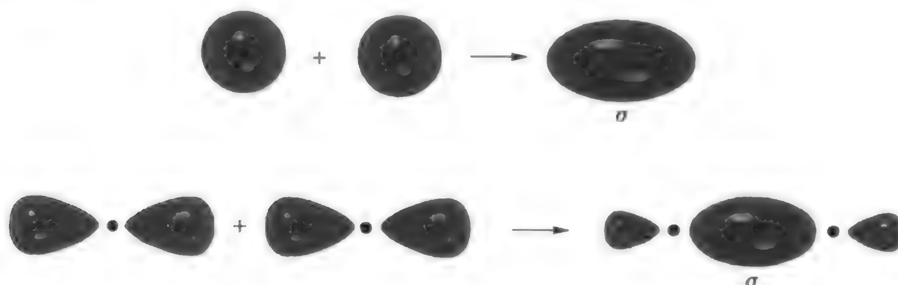
第1章 共 价 键

1.1 价键理论

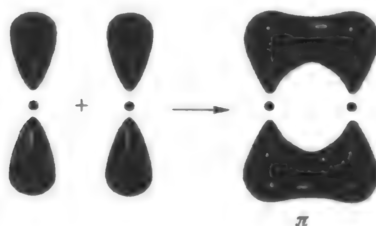
价键理论也叫电子配对理论，即化学键的形成是由于原子间电子对共用的结果，这样的化学键称为共价键。这个概念首先由 Lewis 于 1916 年提出，到现在关于化合物结构的描述还是以 Lewis 的结构式为基础。

经典的结构式以短线表示共用电子对，在成键原子的原子核间吸引两核而构成共价键，同时用电子对充满彼此的价电子层，而构成稳定的电子层结构。通常用圆点表示未共用的价电子。共价键可以是单键、双键或三键。共用电子对可以是双方各自提供的，也可以是由单方提供而形成的配位键。

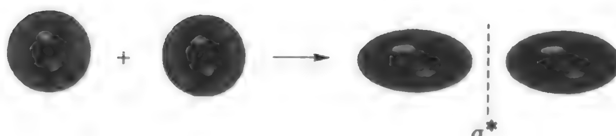
形成单键（σ 键）：



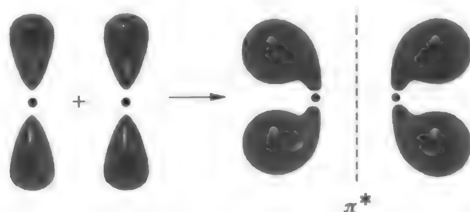
形成 π 键：



形成 σ^* 键：



形成 π^* 键：



s电子不可能与p电子形成π键，即使形成，也和原子轨道的能量相同，因为成键部分和反键部分的能量是相等的(图1-1)。

正确书写经典结构式必须遵守下面一些基本规则：

(1) 共用电子数和未共用电子数的总和必须等于构成分子的中性原子的价电子数总和。

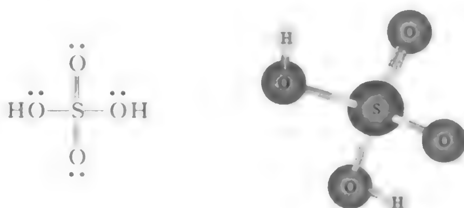
(2) 每个构成原子的稳定价电子层结构的电子数，第1周期原子的价层电子不能超过2，第2周期原子不能超过8，其他周期原子可以有10或12，但不能超过18。

(3) 在上述的前提下，应使共用电子对即共价键尽可能多，而未共用电子对尽可能少。



图1-1　s电子与p电子成键示意图

(4) 如果是离子，则在原子(团)固有的电子数总和上再加上负离子或减去正离子的电荷数，其中原子拥有的电子数服从规则(2)。结构式中每个原子的形式电荷，可以根据价电子占有数(1/2共用电子数加上未共用电子数)与自身核电荷数比较计算。例如，H_2SO_4 价电子总数为32，可能的结构式为



经典的结构式是抽象的，并没有给出电子共用的明确概念和共价键的本性。直到1927年Heitler和London利用Schrödinger方程处理氢分子，才为价键理论的发展建立了量子力学基础。价键理论和分子轨道理论都是建立在量子力学的基础上的，都是量子力学的不同的近似处理，它们相辅相成，是当前阐明共价键和分子结构应用较普遍的两种方法。

1.2　共　振　论

1.2.1　关于共振论的描述

苯的结构是不能用一个Kekulé式来表示的。因为Kekulé式表示的苯有三个碳－碳双键和

三个碳-碳单键,它应该有典型的双键性质和反应,而实际上苯并没有典型的双键反应。另外,如果苯的结构是 Kekulé 式的 1,3,5-环己三烯的话,由于双键与单键的键长不等,苯的各碳-碳键的键长应该也是不相等的,而实际上,苯的各碳-碳键的键长是相等的。这说明用单一的 Kekulé 式表示苯的结构不能反映苯的真实状态。图 1-2 是与苯相关物质的能量图。

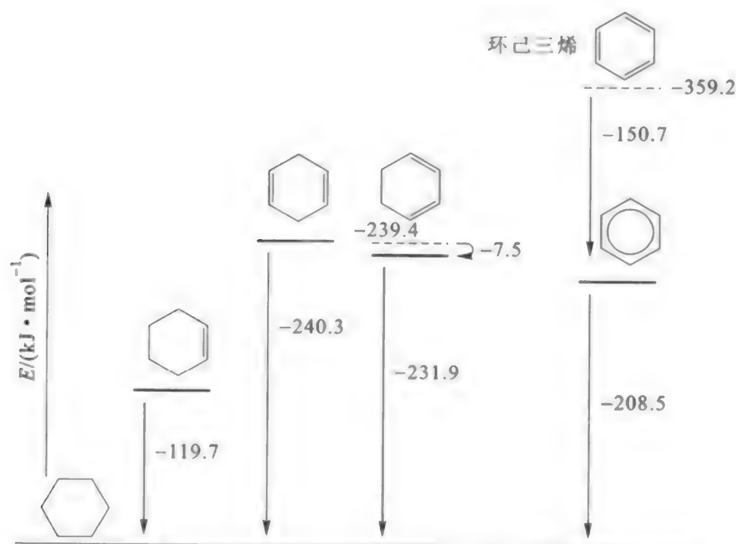
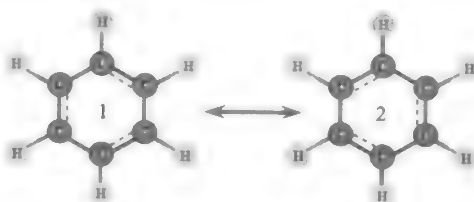


图 1-2 与苯相关物质的能量图

为了解决使用经典结构式所造成的缺陷,美国化学家 Pauling 于 1931—1933 年在美国化学会志(Journal of the American Chemical Society)及化学物理杂志(Journal of Chemical Physics)上发表的论文中提出了"共振论"(resonance theory)。

共振论的基本观点是,许多不能用一个经典价键结构式描述的分子,可以用几个经典价键结构式的组合来描述。物质的真实结构可以认为是这些价键结构式的杂化体(hybride)。每个参与描写真实物质结构的价键结构式称为共振结构(resonance structure)。Pauling 指出,这些共振结构本身可能是不存在的,共振论是用假设的价键结构去近似地描绘真实物质结构的理论。由此,共振论主张用两个 Kekulé 式的共振结构来描述苯的结构:



结构 1,2 可以说明苯的真实结构既不是 1 也不是 2,而是结构 1 与结构 2 的共振杂化体。共振的结果,使得苯中各碳-碳键的键长相等,没有典型的双键和单键,因此反映不出典型的双键性质,它也可以说明苯的二取代物只有邻位、对位和间位三种物质的事实。

画极限结构式的指导规则是：

(1) 在所有结构式中，原子的空间位置应保持不变，只允许键和电子移动，不允许原子核的位置变化。

(2) 共振结构必须符合价键的规则。在任何极限结构式中碳原子不可能为5价，氧原子不可能为3价，围绕氢的价电子数不得超过2，第2周期的元素最多只能有8个价电子。

(3) 参与共振的所有原子，即被非定域电子所涉及的原子，必须处于同一平面或近似处于同一平面。例如，丙烯基正离子采取平面的几何形状，因为平面结构能使3个p轨道取得最大的重叠。

(4) 如共振结构中含有未配对电子，写出共振结构式中应具有相同数目的未配对电子。如果两个未配对电子的自旋相同，则应为双游离基。

(5) 共振结构的能量应彼此大致相同。

必须强调一点，共振杂化体为一个单一的物质，不是几个极限式的混合物，共振结构的这种描述方法是把各个共振结构综合在一起来描述真实分子。

判断各个共振结构贡献的大小，可从以下几方面考虑：

(1) 含完整电子八隅体的结构比价电子少于八隅体的结构稳定。

(2) 共价式的数目越多，共振结构越稳定。

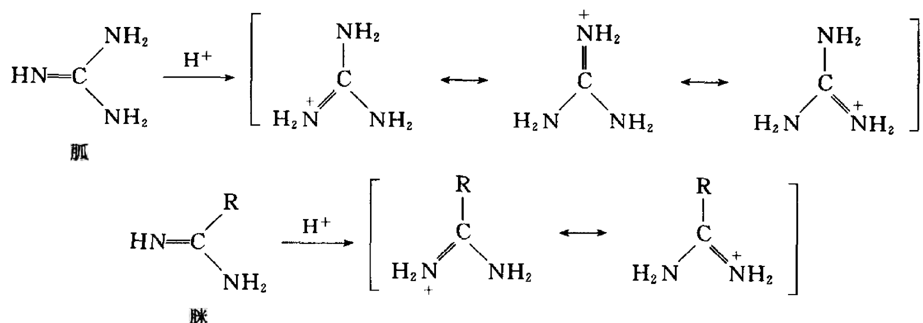
(3) 结构中电荷数目越大，越不稳定。

(4) 在电负性大的原子上带负电荷比电负性小的稳定。

1.2.2 共振论在有机化学中的应用

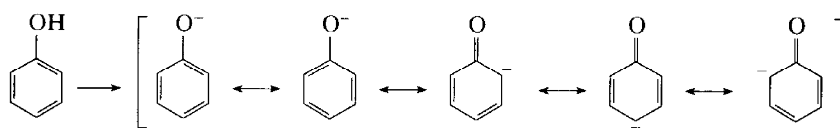
1. 解释碱性

RNH_2 是弱碱，而胍是强碱，这是由于胍与质子形成的共轭酸共振而稳定。在有机化学中除了季铵碱以外，胍是最强的碱之一。脒的碱性($pK_b=1.6$)比乙胺($pK_b=3.3$)强，也是由于共振的结果。



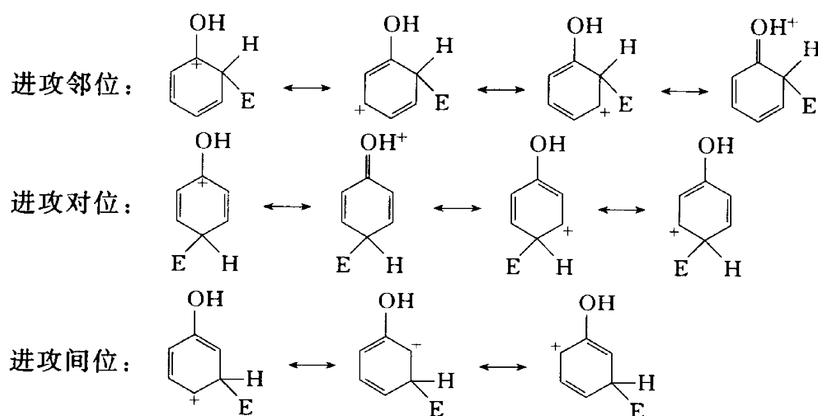
2. 解释酸性

苯酚的酸性比醇大，这也是因为苯酚的共轭碱由于共振作用而稳定。



3. 解释芳环上的亲电取代反应

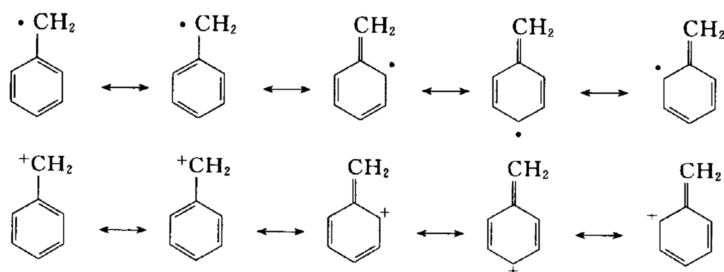
当亲电试剂进攻苯环中—OH 的邻、对、间位时，得到如下的碳正离子：



其中，进攻邻、对位会产生较稳定的氧正离子，进攻间位则得不到。所以苯酚的亲电取代反应比苯更容易，且主要发生在—OH 的邻、对位。

4. 解释活性中间体的稳定性

利用共振论可以解释活性中间体如苄基自由基、苄基正离子的稳定性。

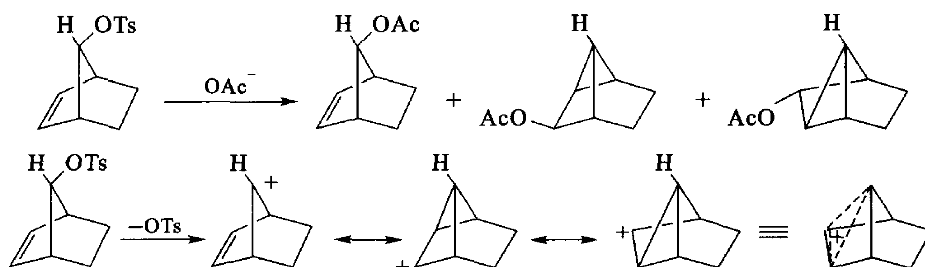


5. 解释物质的稳定性

共振论可以解释一些物质的稳定性，如环丙烯酮。



6. 解释立体化学中的问题



1.3　分子轨道理论

1.3.1　分子轨道理论的描述

分子轨道理论认为分子中成键电子不是定域在特定原子间，而是分布在能量不连续的一系列分子轨道之间。这个理论以 Schrödinger 方程为基础：

$$H\psi=E\psi$$

式中，ψ 是描述轨道的波函数，H 是 Hammett 算符，E 是特定轨道上电子的能量。总的电子能量是各个电子能量的总和。在数学上把分子轨道处理为原子轨道的线性组合，波函数 ψ 可表示成各个原子轨道的线性组合：

$$\psi=c_1\varphi_1+c_2\varphi_2+\cdots+c_n\varphi_n$$

分子轨道的数目等于产生分子轨道的原子轨道的总数，即有多少原子轨道就产生多少分子轨道。

当原子组成分子时，形成共价键的分子即运动在整个分子区域。分子中价电子的运动状态，即分子轨道，可以由波函数 ψ 来描述。分子轨道由原子轨道通过线性组合而成。组合前后的轨道数是守恒的，即形成的分子轨道数是同参与组成原子的轨道数相等。例如，两个原子轨道可以线性组合成两个分子轨道，其中一个分子轨道由符号相同（即位相相同）的两个原子轨道波函数相加而成；另一个分子轨道则由符号不同（即位相不同）的两个原子轨道波函数相减而成。

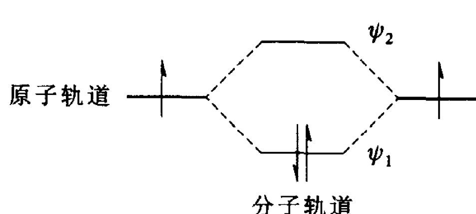


图 1-3　分子轨道的能级

分子轨道 ψ_1 中两个原子核之间的波函数增大，电子云密度亦增大，这种分子轨道的能量较原来的两个原子轨道能量低，称为成键轨道，分子轨道 ψ_2 中两个原子核之间的波函数相减，电子云密度亦减小，这种分子轨道的能量比原来两个原子轨道的能量反而高，称为反键轨道，见图 1-3。

1.3.2　Hückel 分子轨道理论

Hückel 分子轨道理论主要用于共轭体系，该理论认为 π 体系能在不考虑共轭的 σ 骨架的情况下单独地进行处理，并且认为 π 体系可决定芳香化合物和多烯化合物的物理、化学和波谱性

质。由于σ体系和π体系相互垂直，平面共轭体系的σ骨架处于π体系的节面上，把它们彼此独立地进行处理是合理的。

1. 线形共轭多烯

线形共轭多烯的分子轨道能级可表示为

$$E=\alpha+m_j\beta$$

式中，$m_j=2\cos j\pi/(n+1)$；$j=1,2,\cdots$；n是共轭链中碳原子的数目；α为库仑积分；β为共振积分，且均为负数。

(1) 当$n=2$时，即为孤立双键；成键π轨道($j=1$)的能级为

$$E=\alpha+m_j\beta=\alpha+\frac{2\cos j\pi}{n+1}\beta=\alpha+\frac{2\cos\pi}{3}\beta=\alpha+\beta$$

两个成键π电子的总能量为$2\alpha+2\beta$。

(2) 当$n=4$时，1,3-丁二烯分子中4个碳原子上的四个p轨道线性组合而成四个分子轨道$\psi_1,\psi_2,\psi_3,\psi_4$，如图1-4所示。

四个分子轨道的能量为$\psi_1<\psi_2<\psi_3<\psi_4$，其中$\psi_1$和$\psi_2$是成键轨道，各有一对电子，而$\psi_3$和$\psi_4$是反键轨道，未填充电子。$\psi_2$是填充电子的能量最高轨道，称为HOMO(highest occupied molecular orbital)；ψ_3是未填充电子的能量最低轨道，称为LUMO(lowest unoccupied molecular orbital)。ψ_1轨道在正负符号相交处有1个节点；ψ_2轨道有2个节点；ψ_3轨道有3个节点；ψ_4轨道有4个节点。节点即轨道相位符号改变的一点。从成键轨道相位的变化，可以解释$C_2—C_3$键键长比其他两个C═C键稍长而比C—C键缩短的现象。

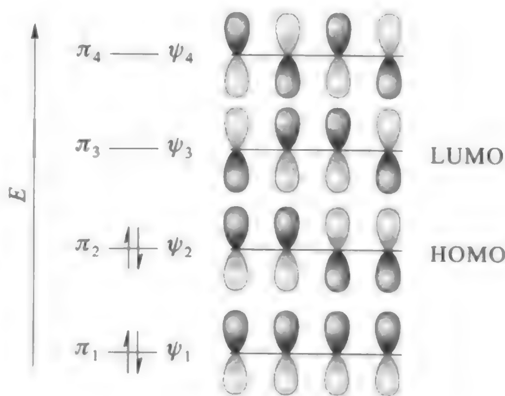


图1-4 丁二烯的分子轨道

(3) 当$n=6$时，如1,3,5-己三烯，该分子的6个π电子占据ψ_1,ψ_2,ψ_3三个成键轨道，计算出π电子的总能量为$\alpha+6.988\beta$；这个能量与假定这6个电子分别成对占据三个孤立双键的总能量$6(\alpha+\beta)$低0.988β，可以看出在己三烯中电子是离域的，见图1-5。

离域能：对离域电子体系计算出来的电子能量和对交替单键双键计算出来的电子能量之间的差值，称为离域能。与含定域键的分子相比，含有离域电子的分子提供了额外的稳定性，离域能就是这种额外稳定性的量度。

2. 环状多烯

环状多烯的分子轨道能级为

$$E=\alpha+m_j\beta$$

式中，$m_j=2\cos 2j\pi/n$；$j=0,\pm1,\pm2,\cdots,[\pm(n-1)/2;n$为奇数；$\pm n/2,n$为偶数$]$；$n$是环中碳

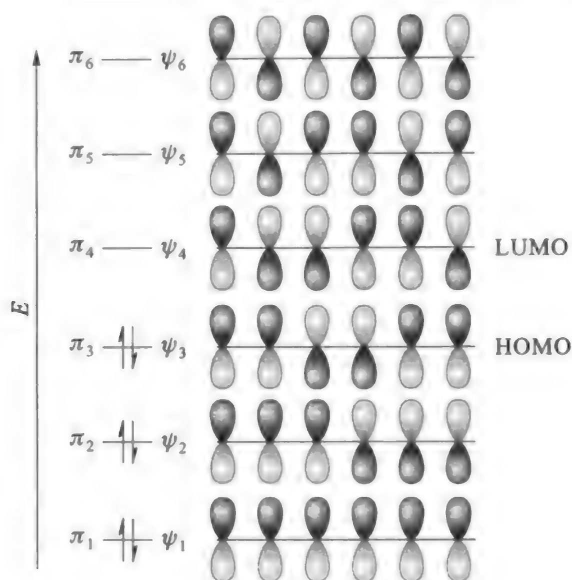


图 1-5 己三烯的分子轨道

原子的数目。

利用 Frost 圆圈法可以形象地描述含有 n 个碳原子的环状多烯，首先在直径为 4β 的圆中画一个有 n 个边的正多边形，使这个正多边形的一个角处于最低点，多边形的角与圆接触的各点表示出了相应分子轨道的能级，如图 1-6 所示。

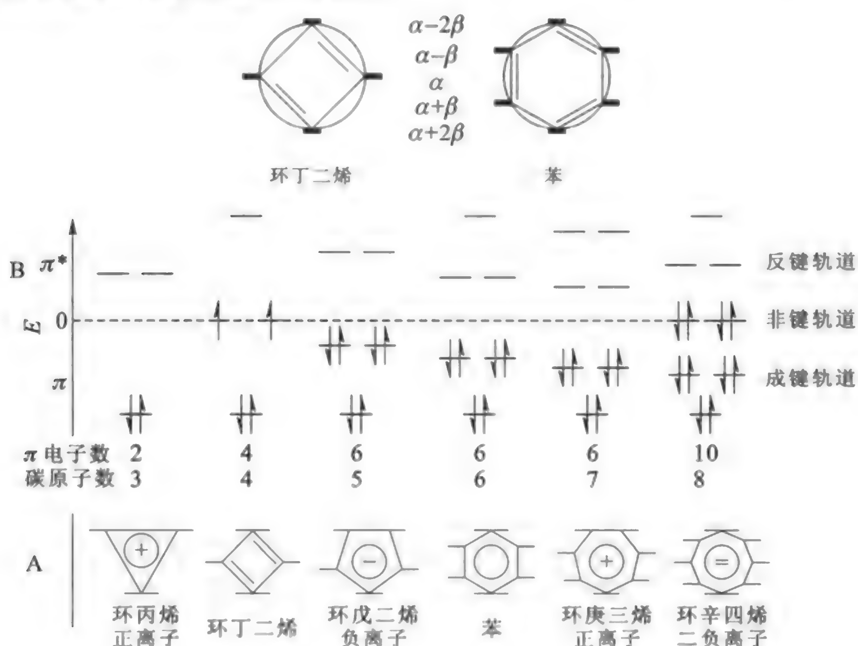


图 1-6 环状多烯的分子轨道

思考题

1. 你认为环己三烯是否存在？它是否可以看成是苯的某个激发态？
2. 邻二甲苯经过 O_3 氧化再经 Zn/H_2O 处理，应得到几种产物？

$H_3C-C(=O)-C(=O)-CH_3$ + 2 $HC(=O)-CH(=O)$ $\xleftarrow[(2)\ Zn/H_2O]{(1)\ O_3}$ 邻二甲苯 $\longleftrightarrow$ 邻二甲苯 $\xrightarrow[(2)\ Zn/H_2O]{(1)\ O_3}$ 2 $H-C(=O)-C(=O)-CH_3$ + $HC(=O)-CH(=O)$

1.3.3 苯的分子轨道

苯分子中的六个 p 轨道形成六个分子轨道 ψ_1、ψ_2、ψ_3、ψ_4、ψ_5、ψ_6，其中 ψ_1、ψ_2 和 ψ_3 为成键轨道，ψ_4、ψ_5 及 ψ_6 为反键轨道，ψ_2、ψ_3 和 ψ_4、ψ_5 为简并轨道，见图 1-7。

图 1-7 苯分子的轨道能级图

1.4 杂化轨道

1.4.1 sp^3 杂化与四面体构型

CH_4 分子的结构经实验测知为正四面体结构，四个 C—H 键均等同，键角为 109°28′。价键理论认为：甲烷碳原子的外层电子首先发生电子跃迁，由 $2s^2 2p^2$ 变成 $2s^1 2p^3$，再经过杂化，形成四个相等的杂化轨道。由于是一个 s 轨道和三个 p 轨道杂化，所以称为 sp^3 杂化。sp^3 杂化轨道的构型是碳原子处在正四面体的中心，四个杂化轨道指向四面体的顶点，见图 1-8。

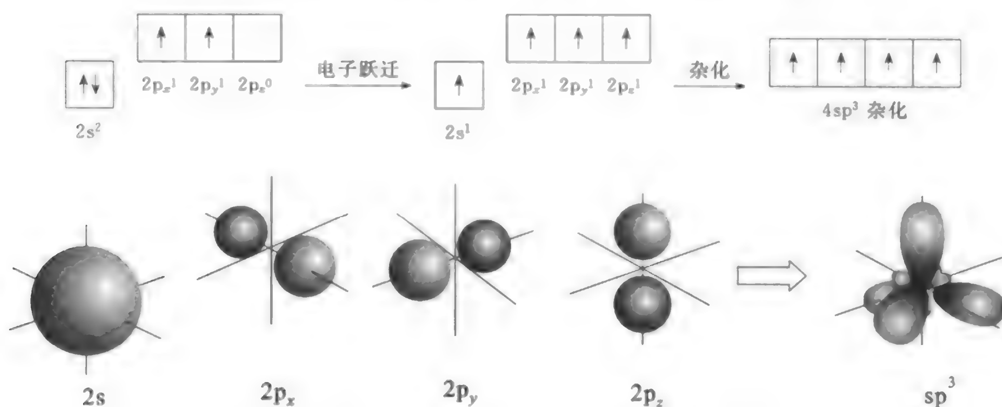
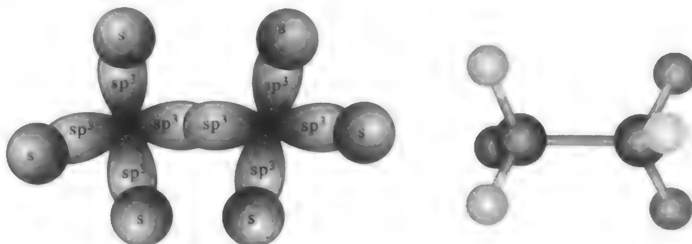


图 1-8 sp^3 杂化轨道

每一个 sp^3 杂化轨道都含有 1/4s 轨道和 3/4p 轨道的成分。如图 1-9 所示，sp^3 杂化轨道成键时，都是以杂化轨道比较大的一头与氢原子的成键轨道重叠而形成四个 σ 键。据理论推算，键角为 109°28′，表明 CH_4 分子为正四面体结构，与实验测得的结果完全相符。

饱和烃中的碳原子均是 sp^3 杂化轨道的四面体构型，其中 C—C 单键是一个碳的 sp^3 杂化轨道与另一个碳的 sp^3 杂化轨道形成的，C—H 单键是碳的 sp^3 杂化轨道与氢原子的 1s 轨道形成的。如乙烷、戊烷的形成：



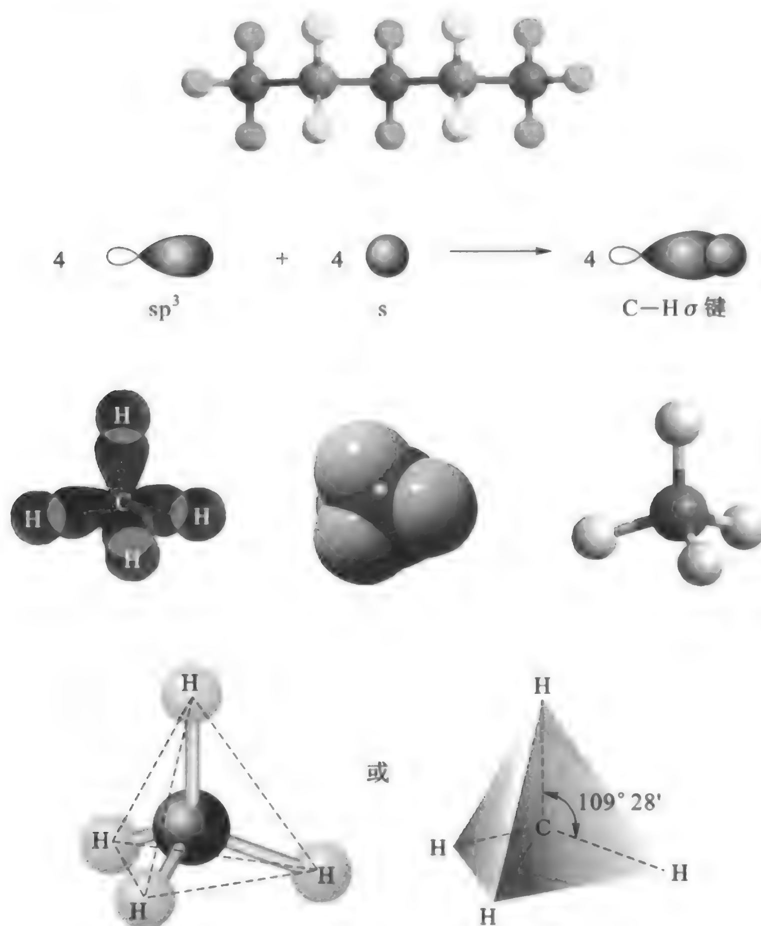
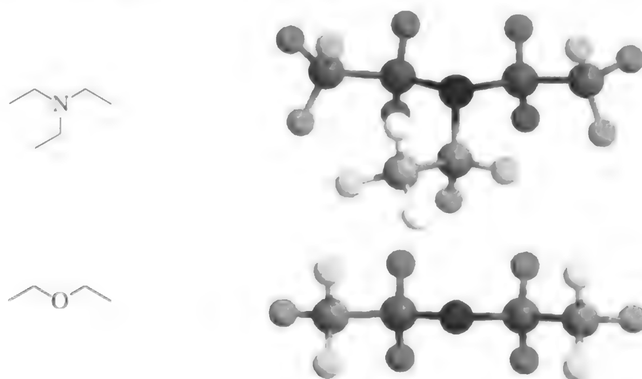


图 1-9 甲烷分子的四面体构型

经研究证明，NR_3 分子和 R_2O 分子的成键过程中，中心原子 N 和 O 也像 CH_4 分子的 C 原子一样是采取 sp^3 杂化方式成键的。



1.4.2 sp^2 杂化与平面构型

实验测知乙烯分子具有平面结构，键角为120°。价键理论认为：乙烯分子中的碳原子的外层电子首先发生电子跃迁，由$2s^2 2p^2$变成$2s^1 2p^3$，再经过杂化，形成三个相等的杂化轨道。由于是一个s轨道和两个p轨道杂化，所以称为sp^2杂化，其中每一个sp^2杂化轨道都含有1/3s和2/3p轨道的成分。p_z轨道未参加杂化，见图1-10。

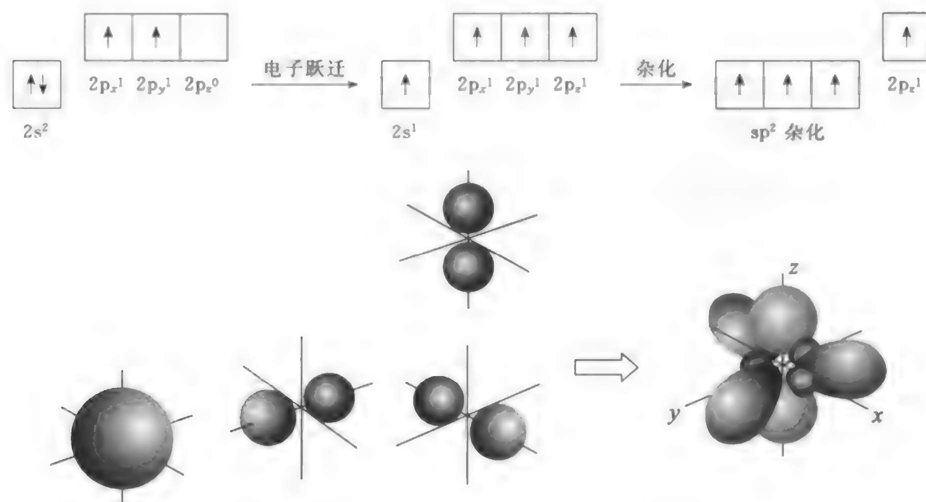


图1-10 sp^2杂化轨道

sp^2杂化轨道的形状和sp^3杂化轨道的形状类似。只是由于其所含的s轨道和p轨道成分不同，表现在形状的“肥瘦”上有所差异。成键时，都是以杂化轨道比较大的一头与H原子的成键轨道重叠而形成σ键。根据理论计算，键角为120°，C_2H_4分子中的6个原子都在同一平面上。这样，推断结果与实验事实相符。

每个碳原子有一个未参与杂化的p_z轨道，它与三个sp^2杂化轨道所在平面垂直，一个碳原子的sp^2杂化轨道与另一个碳原子的sp^2杂化轨道沿各自的对称轴方向重叠，形成C—C σ键，两个p_z轨道互相靠近，从侧面互相重叠，形成π键。4个氢原子的s轨道沿着两个碳原子剩下的四个sp^2杂化轨道对称轴方向与之重叠，形成四个C—H σ键，即构成乙烯分子。显然，π键是垂直于四个C—H键和一个C—C键所在平面，π键的两个电子易流动，如果两个碳原子绕C—C σ键轴转动，π键将破裂。有机分子中的C═O，C═N键也是采取sp^2杂化方式成键的。图1-11为乙烯两个p轨道形成的π键。

1.4.3 sp杂化与线状构型

乙炔分子为直线形分子，键角为180°。价键理论认为：乙炔分子中碳原子的外层电子首先

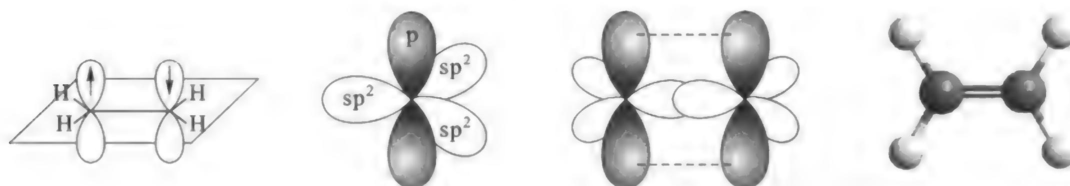


图 1-11 乙烯两个 p_z 轨道形成的 π 键

发生电子跃迁，由 $2s^2 2p^2$ 变成 $2s^1 2p^3$，再经过杂化，形成两个相等的杂化轨道。由于是一个 s 轨道和一个 p 轨道杂化，所以称为 sp 杂化，其中每一个 sp 杂化轨道都含有 1/2s 和 1/2p 轨道的成分。p_y 和 p_z 轨道未参加杂化。

两个 sp 杂化轨道都垂直于 p_y 和 p_z 轨道所在的平面，p_y 与 p_z 轨道仍保持互相垂直。两个碳原子的 sp 杂化轨道沿着各自的对称轴互相重叠，形成 C—C σ 键，同时，两个 p_y 轨道和两个 p_z 轨道也分别从侧面重叠，形成两个互相垂直的 π 键。剩下的两个 sp 杂化轨道分别与两个氢原子的 s 轨道形成两个 C—H σ 键，即构成乙炔分子，如图 1-12，图 1-13 所示。

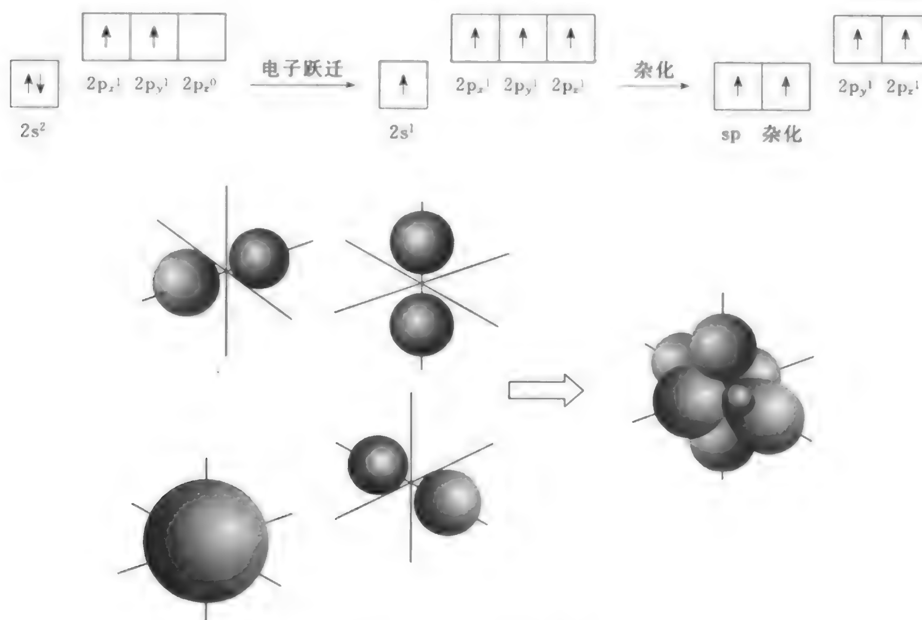


图 1-12 sp 杂化轨道



图 1-13 两个 p_y 轨道与两个 p_z 轨道形成两个 π 键

CO_2、丙二烯(CH_2=C=CH_2)也属于 sp 杂化方式成键,其构型为直线形。

1.4.4 杂化轨道和分子构型

杂化轨道的空间构型决定了所形成分子的空间构型,如果杂化轨道不含孤对电子,则称为等性杂化轨道。如果杂化轨道中含有孤对电子,则称为不等性杂化轨道。现简要归纳于表 1-1。

表 1-1 杂化轨道和分子构型

杂化轨道类型	s 成分	电负性	构型	典型分子或官能团
sp^3	1/4	小	四面体	饱和碳,NH_3,H_2O
sp^2	1/3	较小	平面形	烯键碳,C=O,C=N,N=N,碳正离子,自由基
sp	1/2	大	直线形	炔键碳,CN,CNS,O=C=O,C=C=C
dsp^2			平面四方形	二氨二氯合铂
d^2sp^3			八面体	EDTA 金属络合物

应当注意:

(1) 杂化轨道有利于形成 σ 键,难于形成 π 键,所以杂化轨道又称 σ 轨道,而 p 轨道又称为 π 轨道。

(2) 杂化轨道一般都参加成键或填有孤对电子,空轨道是不发生杂化的。

(3) 多重键中,只有 σ 轨道是参加杂化的,其余轨道不参加杂化。

有机化学中的许多重要中间体的杂化形式如下:碳正离子,sp^2 杂化;碳负离子,sp^3 杂化;碳自由基,sp^2 杂化;单线态卡宾(singlet carbene),sp^2 杂化;三线态卡宾(triplet carbene),sp 杂化;碳自由基正离子(radical cation),sp 杂化,见图 1-14。

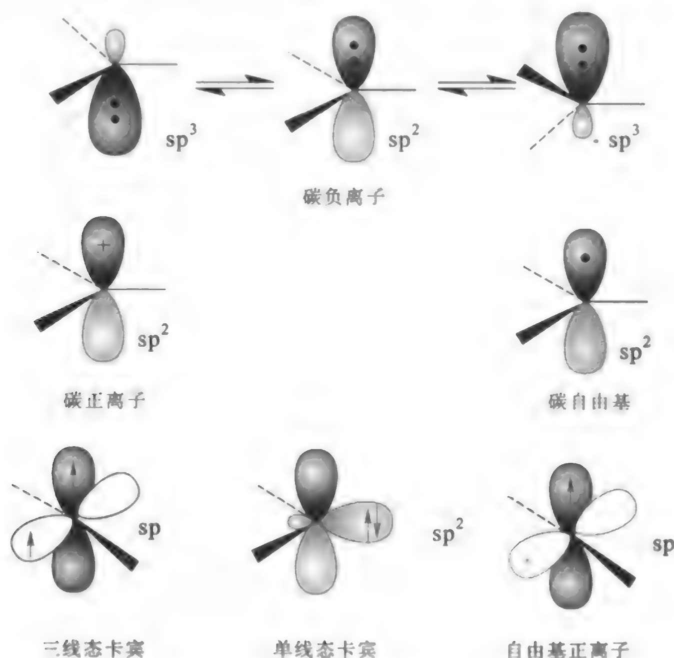
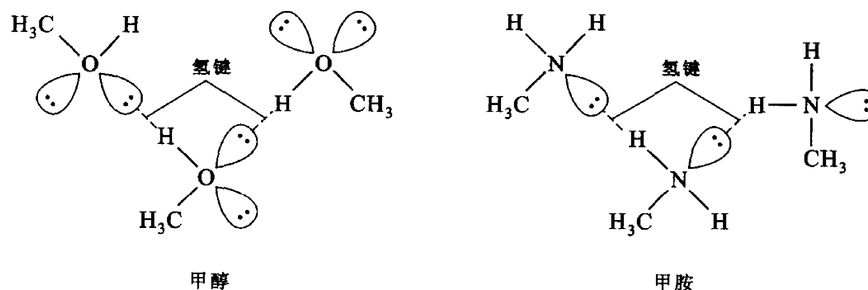


图 1-14 重要中间体的电子构型

1.5 氢　键

1.5.1 氢键的形成

当 H 原子与电负性大、半径小的原子 X(F、O、N)以共价键结合成分子时，密集于两核间的电子云强烈地偏向于 X 原子，使 H 原子几乎变成裸露的质子而具有大的正电荷场，这个 H 原子还能与另一个电负性大、半径小并在外层有孤对电子的 Y 原子(F、O、N)产生定向的吸引作用，形成 X—H---Y 结构，这种 H 原子与 Y 原子间的静电吸引作用(虚线所示)称为氢键。X、Y 可以是同种元素的原子，如 O—H---O、F—H---F，也可以是不同元素的原子，如 N—H---O，见图 1-15。



甲醇　　甲胺

图 1-15　甲醇和甲胺的分子间氢键

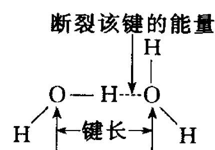
氢键的强弱与 X、Y 原子的电负性及半径大小有关。X、Y 原子的电负性愈大、半径愈小，形成的氢键愈强。Cl 的电负性和 N 相同，但半径比 N 大，只能形成较弱的氢键。C—H 键一般不形成氢键，但在 $CHCl_3$ 和 HCN 中，由于 N、Cl 的影响，也可以形成较弱的氢键。例如：



氢键的键长为 0.3 nm 左右，键能一般为 8～40 $kJ\cdot mol^{-1}$，它比化学键弱得多。但 F—H---F 的键能可达 170 $kJ\cdot mol^{-1}$。常见的氢键的键长、键能列于表 1-2：

表 1-2　常见的氢键键长和键能

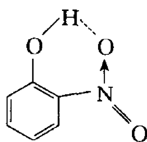
氢键类型	化合物	键长/nm	键能/($kJ\cdot mol^{-1}$)
F—H---F	$(HF)_n$	0.255	170
O—H---O	H_2O	0.276	18.8
	$(HCOOH)_2$	0.267	29.3
	$(CH_3COOH)_2$		34.3
N—H---F	NH_4F	0.268	20.9
N—H---N	NH_3	0.338	5.4
C—H---N	$(HCN)_2$		18.3



氢键具有饱和性,这是由于 H 原子比 X、Y 原子小得多,当形成 X—H---Y 后,第二个 Y 原子再靠近 H 原子时,将会受到已形成氢键的 Y 原子电子云的强烈排斥;氢键具有方向性,这是指以 H 原子为中心的 3 个原子 X—H---Y 尽可能排在一条直线上,这样 X 原子与 Y 原子间的距离较远,斥力较小,形成的氢键稳定。

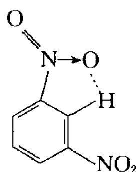
1.5.2 分子内氢键

氢键不仅在分子间形成,也可以在同一分子内形成,如硝基苯酚:

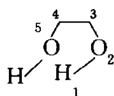


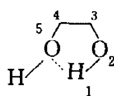
分子内氢键虽不在一条直线上,但形成了较稳定的五元环或六元环状结构。

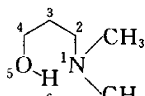
当苯环上有强吸电子基团时,苯环上的氢原子也可形成分子内氢键。例如:

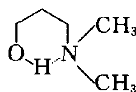


形成分子内氢键简单的判断方法是:若电负性强的元素(N、O、F)上的 H 到电负性强的元素(N、O、F)之间相隔 5 个原子,则形成五元环;若相隔 6 个原子形成六元环。如两个电负性强的元素(N、O、F)上均有 H,只算一个 H。例如:









1.5.3 氢键对物理性质的影响

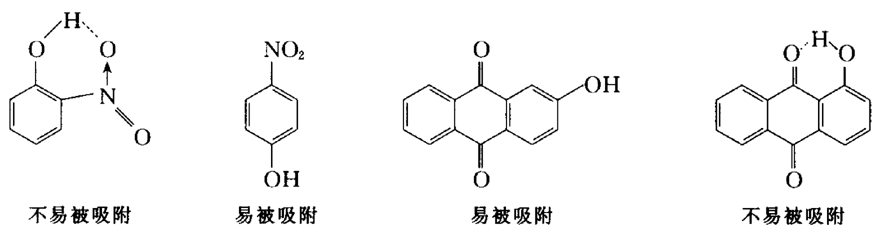
氢键存在于许多化合物中,它的形成对物质的性质有一定影响。因为破坏氢键需要能量,所以在同类化合物中能形成分子间氢键的物质,其沸点、熔点比不能形成分子间氢键的高。如果分子内形成氢键,那么化合物的沸点和熔点一般都会降低。

氢键的形成也影响物质的溶解度,若溶质和溶剂间形成氢键,可使溶解度增大;若溶质分子内形成氢键,则在极性溶剂中溶解度小,而在非极性溶剂中溶解度增大。如邻硝基苯酚分子可形成分子内氢键,对硝基苯酚分子因硝基与羟基相距较远不能形成分子内氢键,但它能与水分子形成分子间氢键,所以邻硝基苯酚在水中的溶解度比对硝基苯酚的小。

1.5.4 氢键在有机化学中的应用

1. 色谱法分离有机化合物

利用色谱法分离分子间氢键和分子内氢键物质的方法是 Hoyer H 在 1950 年提出的。其原理是把异构体的混合物溶于苯中,然后通过硅胶或矾土等吸附剂,凡能形成分子间氢键的化合物容易被吸附,凡能形成分子内氢键的化合物不易被吸附。一些易被吸附和不易被吸附的化合物如下所示。



2. 氢键对 IR 的影响

有机化合物分子中的羧基、羟基、酚羟基、氨基、酰氨基中的 O—H、N—H 基团常和附近的氧、氮等强电负性原子形成氢键。氢键的生成会使 O—H 键或 N—H 键的特征频率减小。例如,游离羟基的 O—H 键的特征振动频率 ν 在 3600～3650 cm^{-1},但形成 O—H---O 氢键后,O—H 键的长度略有增加,强度略有减弱,特征振动频率将减少到 3500～3600 cm^{-1},减少的数值 $\Delta\nu$ 可作为氢键强弱的度量。一般强氢键使特征振动频率降低约 400 cm^{-1},而个别情况如羧酸通过分子间氢键形成二聚体后,O—H 键的振动频率降低可超过 500 cm^{-1},而且峰也变得特别宽。

利用红外光谱能区别分子间氢键和分子内氢键。因为分子间氢键随溶液浓度加大其峰变强,而分子内氢键其峰的强弱不受溶液浓度的影响。图 1－16 给出不同浓度 *N*－甲基乙酰胺($CH_3CONHCH_3$)在 CCl_4 溶液中的红外吸收曲线。

图 1－16 中每一条吸收曲线的吸收层厚度与溶液浓度的乘积都相等,也就是说,虽然各溶液浓度不同,但透过红外光束的分子数目是相同的。从图中可以看出,随着浓度的降低,游离 N—H 键的谱带强度增大,缔合的 N—H 键的谱带强度减小,这是由于 *N*－甲基乙酰胺形成分子间氢键的缘故。

在四氯化碳中不同浓度乙醇的 IR 吸收也说明了这一问题。分子内氢键则没有这种稀释效应,如图 1－17。

3. 对偶合反应的影响

分子中既含有羟基又含有氨基,偶合时溶液的 pH 将直接影响重氮基所进入的位置。在碱性介质中,重氮基主要进入羟基所决定的位置,在酸性介质中,主要进入氨基所决定的位置。若想合成双偶氮染料,必须偶合两次。

为了实现两次偶合,一般应首先于酸性介质中然后再于碱性介质中依次进行偶合,但这条规

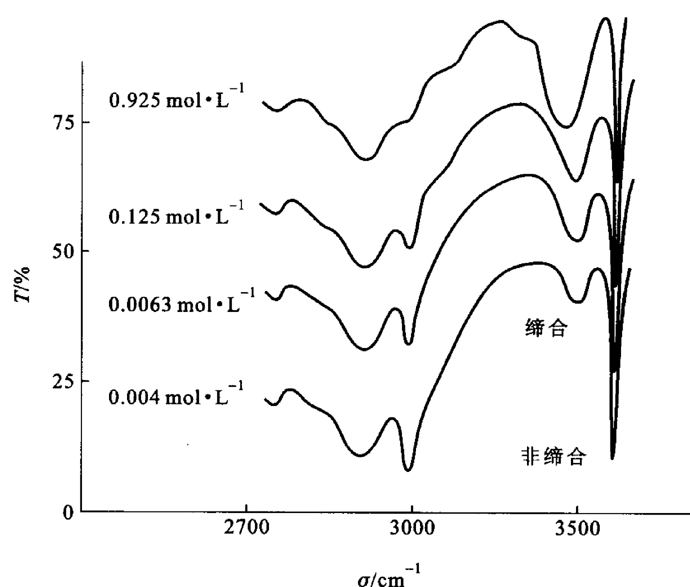


图 1-16 在四氯化碳中不同浓度的 N-甲基乙酰胺的 IR 图谱

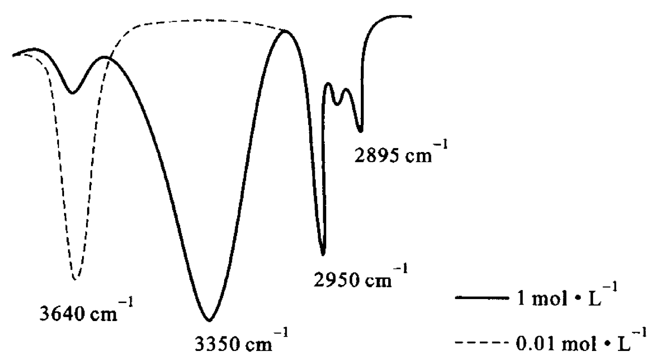
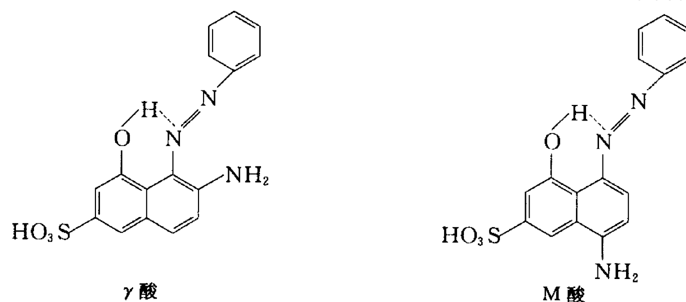


图 1-17 在四氯化碳中不同浓度乙醇的 IR 图谱

则并不完全适用于所有这类化合物。例如，γ-酸在酸性介质中偶合后，由于羟基与偶氮基形成分子内氢键，降低了羟基的定位效应，再在碱性条件下也难以生成给电子性很强的氧负离子基，故不能进行第二次偶合。M-酸也由于同样的原因不能发生羟基邻位的偶合。

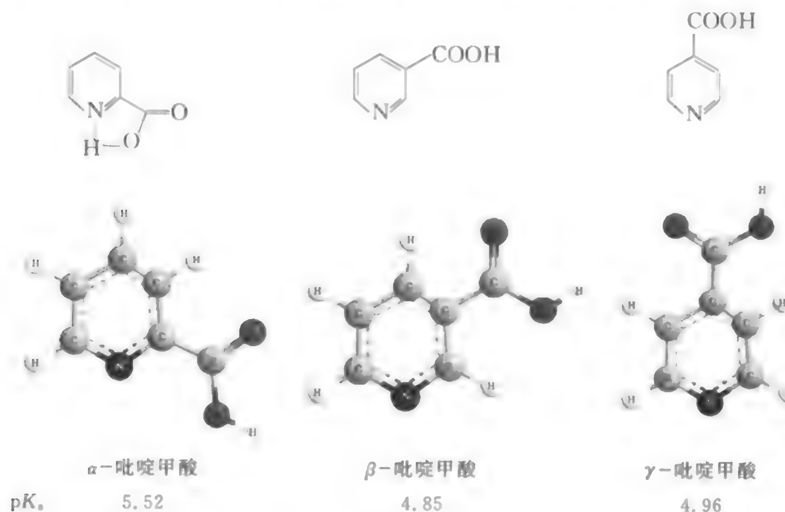


4. 氢键对酸性的影响

邻羟基苯甲酸的酸性是苯甲酸的 18 倍。若在邻羟基苯甲酸羧基的另一个邻位导入第二个羟基，由于两个羟基都能与羧酸根负离子形成分子内氢键，使羧酸根负离子更稳定，因此，2,6-二羟基苯甲酸的酸性比邻羟基苯甲酸更强。



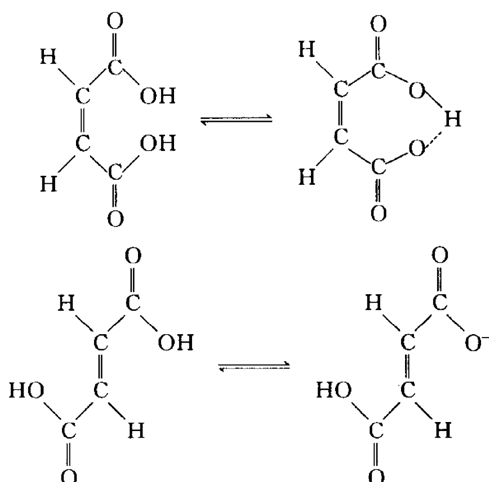
由于氢键稳定了羧酸根负离子，从而增强了羧酸酸性。如果出现相反情况，氢键稳定的不是羧酸根负离子而是羧酸，将使羧酸酸性减弱。在吡啶甲酸的三个异构体中，只有 α-吡啶甲酸羧基上的氢原子和环上氮原子能形成分子内氢键，氢键稳定了 α-吡啶甲酸，故 α-吡啶甲酸负离子不能形成氢键。因此，α-吡啶甲酸的酸性比 β-和 γ-吡啶甲酸的酸性都弱。



	α-吡啶甲酸	β-吡啶甲酸	γ-吡啶甲酸
pK_a	5.52	4.85	4.96

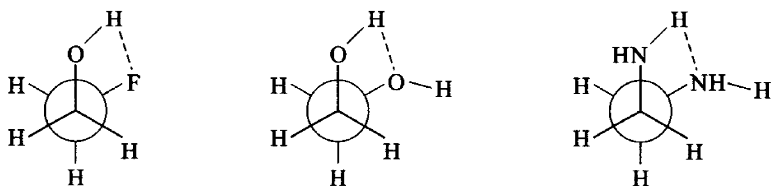
过氧乙酸由于可形成稳定的分子内氢键，其酸性比相应的乙酸弱。如甲酸和过氧甲酸的 pK_a 分别为 3.7 和 7.1。乙酸和过氧乙酸的 pK_a 分别为 4.7 和 8.2。

丁烯二酸的两个异构体的 pK_a 如下：顺丁烯二酸的 pK_{a_1} 1.83，pK_{a_2} 6.07；反丁烯二酸的 pK_{a_1} 3.03，pK_{a_2} 4.44。顺丁烯二酸的 pK_{a_1} 比反丁烯二酸的 pK_{a_1} 小，而顺丁烯二酸的 pK_{a_2} 比反丁烯二酸的 pK_{a_2} 大，这里除了场效应外，还因为顺丁烯二酸解离一个氢离子后，形成了分子内氢键，使负离子得以稳定。同时也抑制了第二个氢的解离。

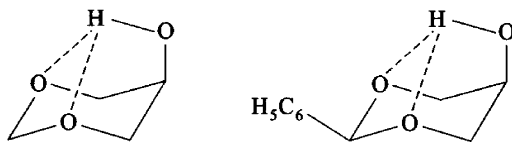


5. 对分子稳定构象的影响

通常分子的 Newman 投影式构象以对位交叉式最稳定，但由于氢键的存在，有时邻位交叉式也是稳定的构象。如乙二醇、乙二胺、氟乙醇等。

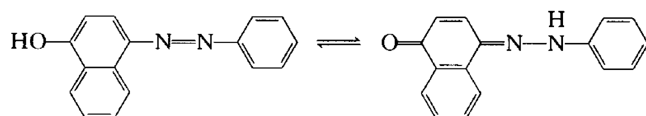


5-羟基-1,3-二氧六环中的羟基处于直立键时是优势构象。因为羟基处于直立键时，能与环上的氧原子形成分子内氢键，使其构象稳定。顺-2-苯基-5-羟基-1,3-二氧六环是羟基处于直立键的一个实例。



6. 偶氮染料的变色

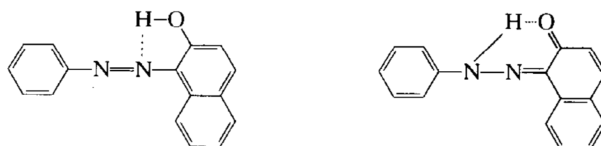
偶氮染料主要是由重氮盐与酚或芳香胺等偶合制备。某些含有羟基和氨基的偶氮染料存在偶氮-腙互变异构。例如，4-苯基偶氮基-1-萘酚和其腙的平衡如下：



这两个互变异构体均已被合成，分别由氯化重氮苯与1-萘酚偶合和苯肼与1,4-蒽醌缩合

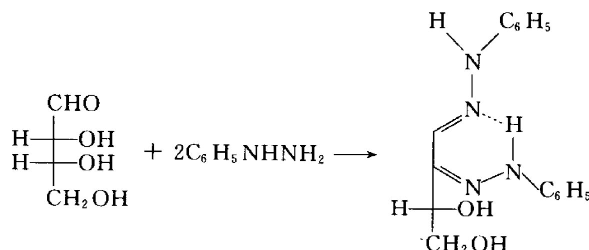
产生。

对羟基或氨基偶氮化合物互变异构倾向较大，而邻羟基或氨基偶氮化合物互变异构倾向很小，因为邻位有羟基或氨基时，无论是偶氮式，还是蒽醌式，都因可形成分子内氢键而稳定。

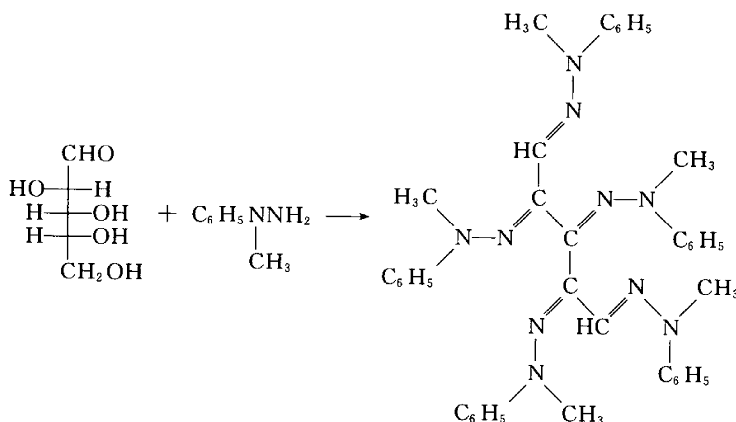


7. 氢键与成脎反应

在糖脎分子中，含有两个相邻的碳－氮双键，由于分子内氢键的作用，其优势构型是 *s*－顺。例如：

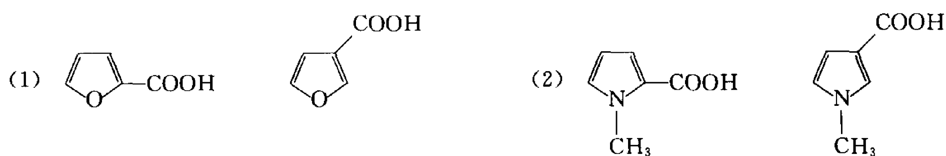


由于分子内氢键的存在，糖即使与过量的苯肼反应，也只能得到糖脎。若将苯肼中的氢原子去掉，由于不能形成分子内氢键，糖脎与过量的苯肼可继续反应生成腙。例如，D－阿拉伯糖与过量的甲基苯肼在乙醇介质中反应，可得到甲基苯基阿卡腙结晶，经检测，发现两个相邻的碳－氮双键其优势构型全是 *s*－反。

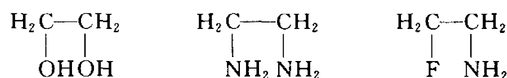


思考题

1. 比较下列物质的酸性大小。

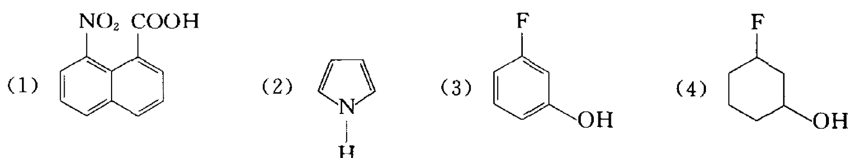


2. 画出下列分子 Newman 式的优势构象。



习 题

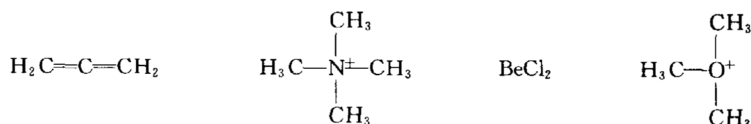
1. 下列分子哪些能形成分子内氢键?



2. 举例说明由 sp^2 杂化方式组成的碳-碳三键。

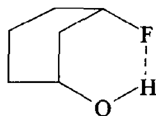
3. 说明邻硝基苯酚的酸性略小于对硝基苯酚的酸性,而邻硝基苯甲酸的酸性大于对硝基苯甲酸酸性的原因。

4. 预测下列各分子的形状和键角的大小:

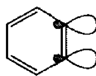


习题参考答案

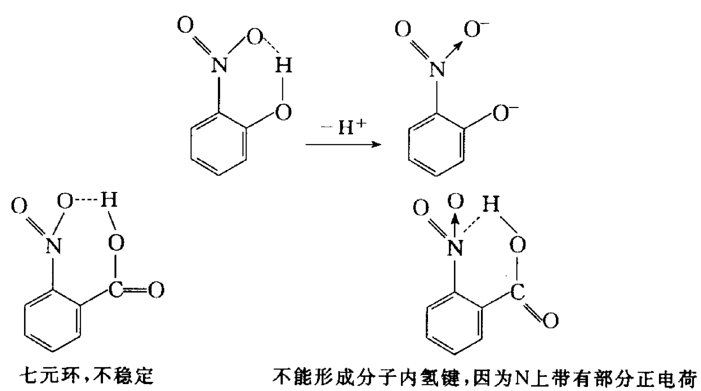
1. 解:(1)、(2)、(3)可形成分子间氢键;(4)可形成分子内氢键。



2. 解:苯炔



3. 解:由于分子内氢键的原因:邻硝基苯酚可形成稳定的分子内氢键,其共轭碱不能形成分子内氢键;邻硝基苯甲酸不能形成稳定的分子内氢键。



七元环，不稳定　　不能形成分子内氢键，因为N上带有部分正电荷

4．解：依次为线形（sp 杂化），四面体（sp^3 杂化），线形（sp 杂化），锥形（sp^3 杂化）。

第 2 章　有机化学中的电子效应和空间效应

2.1　有机化学中的电子效应

共价键的极性是有机化合物结构与反应性能关系的基础，共价键的极性不仅与成键原子的电负性、共价键的性质有关，而且与相邻键的性质、不直接相连的原子之间的相互影响有关。这种通过键的极性传递所表现的分子中原子之间的相互影响是共用电子对沿共价键移动的结果，这种电子效应主要可归纳为诱导效应和共轭效应。

2.1.1　诱导效应

1. 共价键的极性

除相同元素的双原子分子外，成键原子之间电子云的分布并不是完全对称的，而是偏移向电负性大的原子一边，共价键的一端带有部分正电荷，另一端带有部分负电荷，致使共价键具有极性，为极性共价键，如氯化氢分子。



一般以箭头表示电子移动的方向，$\delta+$ 和 $\delta-$ 表示部分正、负电荷，不代表整个电荷，如为整个电荷移动将构成离子键。

共价键的极性主要决定于成键原子的相对电负性。电负性指不同元素原子吸引电子的能力，其值为相对值。根据 Pauling 的定义计算出主要的元素原子的电负性值，如表 2－1 所示。

表 2－1　Pauling 的电负性

元素	电负性	元素	电负性
H	2.1	C	2.4
B	2.0	O	3.5
N	3.0	F	4.0
Cl	3.0	Br	2.8
I	2.5	Li	1.0

2. 共价键的量度

使用偶极矩可以量度共价键的极性。偶极矩的定义为

$$\mu = qd$$

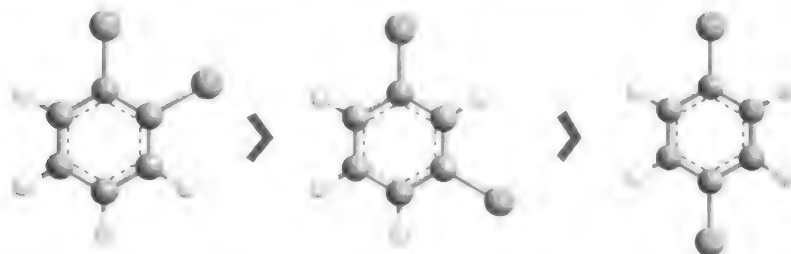
式中，q 为正、负电荷中心之一所带的电荷量（单位为库仑，C）；d 为正、负电荷中心之间的距离（单位为米，m）。偶极矩的单位为库仑·米（C·m），旧的单位是德拜（D），1D=3.336×10^{-30} C·m。

假如一个电子和一个质子（电荷量为 1.60×10^{-19}C）相距为 1 nm，则 μ=1.60×10^{-19}×10^{-9}=1.60×10^{-28} C·m。偶极矩可用仪器测量，利用上式可以计算键长和分离的电荷。如 C—Cl 键之间的距离为 0.181 nm，μ=5.21×10^{-30} C·m，C—Cl 键两端带的电荷数为

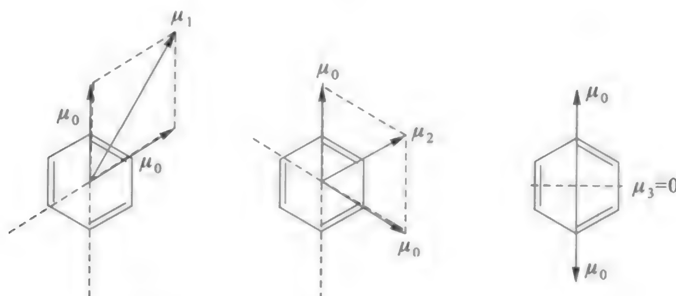
$$5.21\times10^{-30}\ \text{C·m}=q\times1.81\times10^{-10}\ \text{m}$$
$$q=2.88\times10^{-20}\ \text{C}$$

偶极矩是矢量，具有方向性，用箭头 ⟼ 来表示（箭头指向带部分负电荷的原子）。

在氯化氢等双原子分子中，键的偶极矩就是分子的偶极矩，但多原子分子的偶极矩则是分子中各键偶极矩的矢量和。对于同种化学键，可将其中一个 C—X 键偶极矩定为单位长，用平行四边形法求出偶极矩的大小。如二氯苯的三个异构体的偶极矩是：



设 C—Cl 键的偶极矩为 μ_0，则 $\mu_1>\mu_2>\mu_3$。



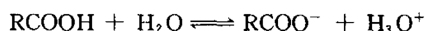
有机化合物中常见共价键的偶极矩列于表 2-2 中。

表 2-2 常见共价键的偶极矩

化学键	偶极矩/(C·m)	化学键	偶极矩/(C·m)
C—H	1.002×10^{-30}	C—N	1.68×10^{-30}
C—O	2.87×10^{-30}	H—O	5.11×10^{-30}
C—Cl	5.21×10^{-30}	C≡N	12.02×10^{-30}
C—Br	4.94×10^{-30}	C═O	8.00×10^{-30}
C—I	4.30×10^{-30}	C—F	5.04×10^{-30}

像碳-卤键这样的极性共价键存在于分子之中，会明显地影响分子的性质。以卤代羧酸的

酸性为例，来说明键的极性对酸性的影响。可用羧酸在水溶液中解离平衡常数 K_a 表示酸的强弱：



$$RCOOH + H_2O \rightleftharpoons RCOO^- + H_3O^+$$

$$K_a = \frac{[RCOO^-][H_3O^+]}{[RCOOH]}$$

$$pK_a = -\lg K_a$$

一些脂肪酸和取代酸的 pK_a 值列于表 2-3 中。

表 2-3 一些脂肪酸和取代羧酸的 pK_a 值

羧酸	pK_a	羧酸	pK_a
CH_3COOH	4.76	$CH_3CH_2CH_2COOH$	4.82
$ClCH_2COOH$	2.80	$ClCH_2CH_2CH_2COOH$	4.52
$Cl_2CHCOOH$	1.35	$CH_3CHClCH_2COOH$	4.00
Cl_3CCOOH	0.03	$CH_3CH_2CHClCOOH$	2.80
FCH_2COOH	2.50	$(CH_3)_2CHCOOH$	5.50
$ClCH_2COOH$	2.80	CH_3CH_2COOH	4.84
$BrCH_2COOH$	2.90	CH_3COOH	4.76
ICH_2COOH	3.10	HCOOH	3.77

从表 2-3 中所列数据可知：羧酸中烃基上的氢原子被卤素取代后，酸性增强；在烃基的同一位置引入卤原子数越多，酸性越强；引入的卤原子离羧基越近，酸性越强；碳-卤键的极性越大，酸性越强。不同卤原子使酸性增强的顺序为



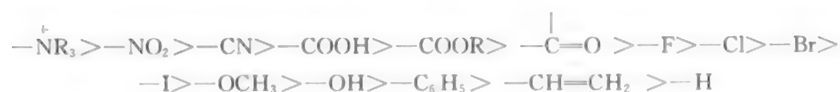
$$F > Cl > Br > I$$

产生这种现象的原因是由于碳-卤键强极性的影响，使分子中各原子间成键电子对都偏向卤原子一端，$X \leftarrow CH_2 \leftarrow \overset{\overset{\large O}{\|}}{C} \leftarrow O \leftarrow H$，羧基上的氢容易以质子形式解离，同时由于这种偏移使生成的酸根上的负电荷得以分散，酸根离子得到稳定，因而酸性增强。这种由极性键的诱导作用而产生的沿其价键链传递的电子偏移效应称为诱导效应(inductive effect)，简称 I 效应。

3. 诱导效应的传导

诱导效应的传导是以静电诱导的方式沿着单键或重键传递的，只涉及电子云密度分布的改变，引起键的极性改变，一般不引起整个分子的电荷转移和价态的变化。这种影响随分子链的增长而迅速减弱，实际上，经过 3 个原子之后，诱导效应已经很微弱了，超过 5 个原子这种作用便没有了。现以 2-，3-，4-氯代丁酸和丁酸的解离常数为例予以说明：2-氯代丁酸的 K_a 为 14.0×10^4；3-氯代丁酸的 K_a 为 0.89×10^4；4-氯代丁酸的 K_a 为 0.26×10^4；丁酸的 K_a 为 0.155×10^4。氯原子距羧基越远，诱导效应越弱。

由极性键所表现出的诱导效应称做静态诱导效应，而在化学反应过程中由于外电场(如溶剂、试剂)的影响而产生键的极化称做动态诱导效应。实验测得原子或基团的吸电子能力顺序为



2.1.2 共轭效应与超共轭效应

1. π-π 共轭体系

双键、单键相间的共轭体系称为 π-π 共轭体系，形成 π-π 共轭体系的双键可以是多个，形成双键的原子也不限于碳原子。例如：

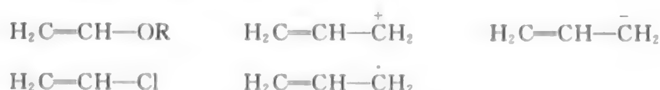


构成共轭体系的分子骨架又称为共轭链，最简单的 π-π 共轭体系分子是 1,3-丁二烯。在 1,3-丁二烯分子中，4 个 π 电子不是两两分别固定在两个双键碳原子之间，而是扩展到 4 个碳原子之间，这种现象称为电子离域。电子的离域体现了分子内原子间相互影响的电子效应，这样的分子称为共轭分子。由 π 电子离域所体现的共轭效应，称为 π-π 共轭效应。

共轭效应使 1,3-丁二烯的碳-碳单键键长相对缩短，使双键产生了平均化的趋势，共轭二烯烃 1,3-戊二烯的能量比非共轭二烯烃 1,4-戊二烯的能量低 28 kJ·mol^{-1}。这个能量差值是由于 π 电子离域而引起的，也是共轭效应的具体表现，被称作离域能或共轭能。电子的离域越明显，离域程度越大，则体系的能量越低，化合物也越稳定。共轭体系的最大特点是体系中所有原子共面和电子云平均化。

2. p-π 共轭体系

与双键碳原子相连的原子上有 p 轨道，这个 p 轨道与 π 键的 π 轨道形成 p-π 共轭体系。最简单的 p-π 共轭体系是由 3 个原子组成：



p 轨道可以是无电子（正离子）、含有一个电子（自由基）或含有两个电子（负离子和孤对电子）。3 个碳原子组成的共轭体系如图 2-1 所示。

由于 p-π 共轭效应的存在，使烯丙基伯碳正离子比一般的伯碳正离子稳定；烯丙基自由基比丙基自由基稳定；烯丙基碳负离子的稳定性大于丙基负离子。其所带的正电荷、自由基及负电荷不是平均分布在 3 个碳原子上，而是主要分布在共轭体系两端的两个碳原子上。表示如下：

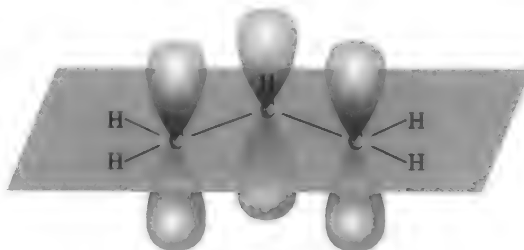
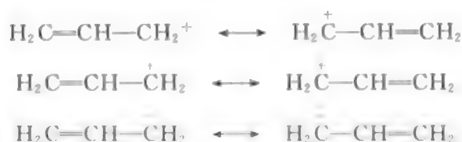


图 2-1 3 个碳原子组成的共轭体系



由于 p-π 共轭效应，所以烯烃的 α-H 比较活泼，容易进行卤代、氧化等反应。

3. 超共轭体系

由于电子离域而产生的影响，还存在于其他类似的体系中，碳－氢键与碳－碳双键直接相连时，也有类似的影响，这叫做超共轭效应。

(1) σ-π 超共轭体系　丙烯分子中的甲基绕碳－碳 σ 键自由旋转，转到一个角度后，甲基上一个 C—H 键的 σ 轨道与 C ═C 键的 π 轨道接近平行时，π 轨道与 C—H σ 键相互部分重叠，形成 σ-π 共轭体系，如图 2-2 所示：

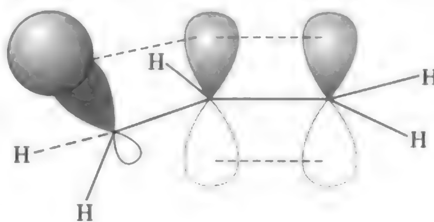
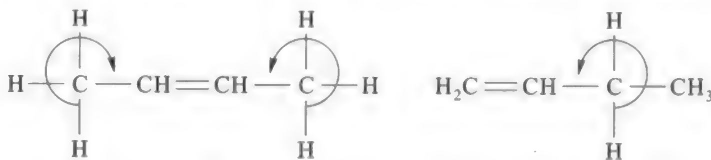


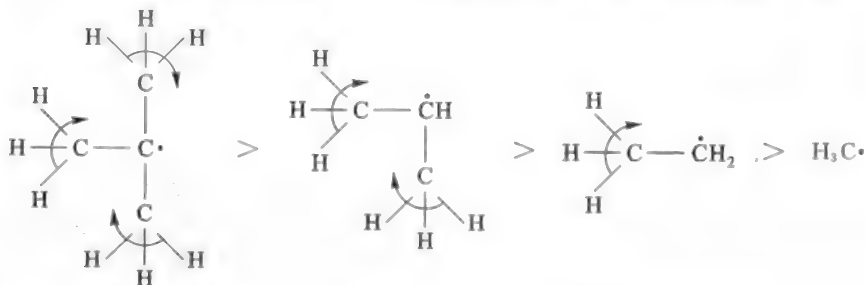
图 2-2　σ-π 共轭体系

σ-π 共轭作用比 π-π 或 p-π 共轭作用弱得多，故称做超共轭体系。由于 C—H 键上有 2 个电子，形成 σ-π 共轭体系后，电子向 π 键转移，使双键上电子云密度升高，亲电加成反应活性增大。

σ-π 共轭体系中 C ═C 键的 α-H 数目越多，形成超共轭体系的概率越大，σ-π 超共轭效应越强。因此，2-丁烯比 1-丁烯稳定，因为 2-丁烯的 π 电子离域较广泛，离域能较大，较稳定。



(2) σ-p 超共轭体系　C—H 键 σ 轨道可以与 p 轨道形成共轭体系，称作 σ-p 共轭体系，也属于超共轭体系。与烷基自由基共轭的 C—H σ 键越多，其稳定性越大，因此稳定性顺序为



9个 C—H 键分散自由基，其共面的概率为 360/9，即每转 40°可共面一次

6 个 C—H 键分散自由基，其共面的概率为 360/6，即每转 60°可共面一次

3 个 C—H 键分散自由基，其共面的概率为 360/3，即每转 120°可共面一次

无

自由基碳上的C—H键由于与p轨道垂直，不能与p轨道或π轨道重叠，没有σ-p超共轭效应(图2-3左图)。

伯、仲、叔碳正离子的稳定性不同，也可以用类似的超共轭效应的影响得到解释。碳正离子的中心碳原子为sp^2杂化，垂直于此碳原子的sp^2杂化轨道构成三个σ键的平面的p轨道是空的，因此与σ-π共轭效应相似，在α-碳上的碳-氢键和空的p轨道形成超共轭效应，使正电荷分散，碳正离子稳定，α-碳-氢键越多碳正离子越稳定(图2-3右图)。

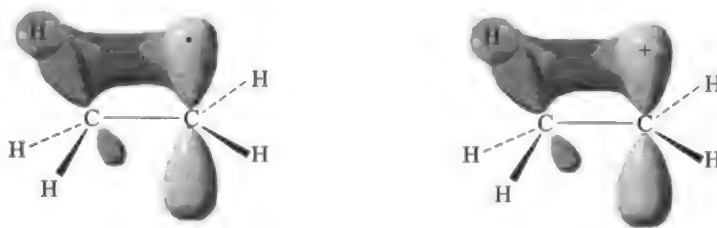
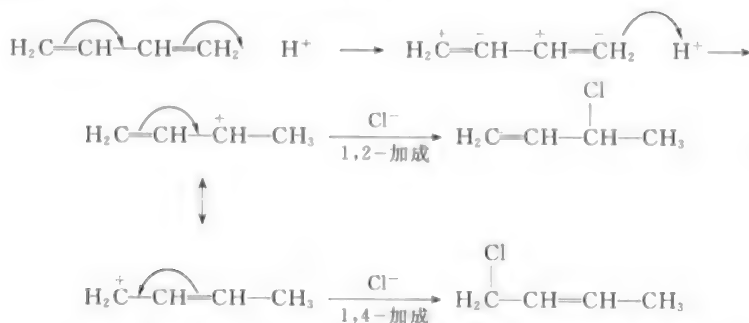


图2-3 σ-p超共轭体系

超共轭效应与共轭效应、诱导效应都是分子内原子间相互影响的电子效应，利用它们可以解释有机化学中的许多问题。如不对称烯烃与极性试剂的亲电加成方向遵从Markovnikov规则的原因，主要是受超共轭效应影响的结果。

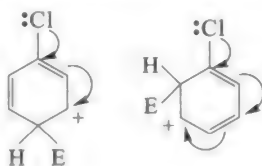
4. 动态共轭效应

与诱导效应相似，共轭效应也有静态和动态的区别，静态共轭效应是共轭体系固有的性质，在基态时就存在。动态共轭效应则是共轭体系在反应过程中受外界电场影响出现的瞬间的暂时效应。例如，1,3-丁二烯由于存在共轭效应，表现体系能量降低、电子云趋于平均化、双键缩短、单键加长。而在反应中，如在HCl试剂进攻时，由于外电场的影响，电子沿共轭链发生转移，出现正负交替分布的现象，这就是动态共轭效应影响的结果。



静态共轭效应是共轭体系分子基态时固有性质，可以促进也可以阻碍反应的进程，而动态共轭效应只存在于反应过程中，有利于反应进行时才能发生，因此，动态共轭效应只会促进反应的进程。在反应过程中，往往是起主导作用的。例如，氯苯在静态下，$-I$效应是大于$+C$效应的。但在反应过程中动态的因素却起着主导作用，环上的亲电取代产物主要为邻位和对位取代产物。

因为 p-π 共轭效应稳定了邻位和对位取代时生成了活性中间体。

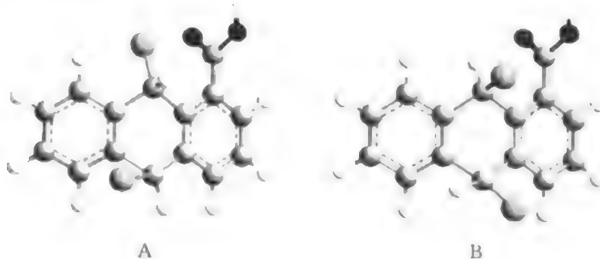


2.1.3 场效应

有机化学电子理论发展初期，Robinson 等人为了解释有机分子中基团对反应活性的影响，同时提出了诱导效应和场效应。近年来，有人用场效应解释了有机化合物的性质，取得了满意的结果。长期以来，人们用诱导效应解释了有机分子中的一些现象，但也发现一些有机分子的性质仅用诱导效应是无法得到满意解释的。因此有人主张用场效应代替诱导效应。

所谓场效应是指不通过碳链传递的而是通过溶剂或空间传递的电子效应。因此，诱导效应和场效应都是电子效应，只是传递的方式不同。如丙二酸的 $pK_{a_1}=2.86$，$pK_{a_2}=5.70$，相差约 1000 倍。当丙二酸的一个 COOH 解离后产生一个 COO ，该基团通过碳链抑制了第二个 COOH 的解离。另外，COO 在空间会产生负电场，从而抑制了第二个 COOH 的解离。

在一些多环取代的羧酸中，场效应起着非常重要的作用。如反-9,10-二氯-1-蒽甲酸(A)的酸性比顺-9,10-二氯-1-蒽甲酸(B)的酸性强，由于它们的诱导效应相同，只能用场效应来解释。Cl 提供负电场，抑制 COOH 解离，A 中的 Cl 距 COOH 远，受 Cl 提供负电场影响小，B 中的 Cl 距 COOH 近，受 Cl 提供负电场影响大。


A　　　　B

对于下面的酸，各种取代基的影响见表 2-4。

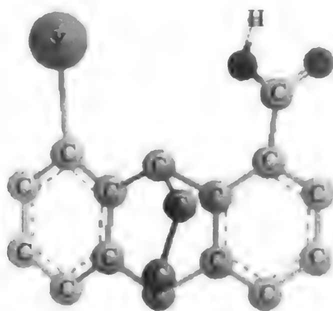
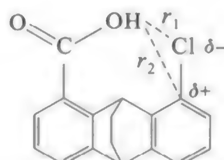


表 2-4 各种取代基场效应对酸性的影响

序号	Y	pK_a
1	H	6.04
2	Cl	6.25
3	$COOCH_3$	6.20
4	COOH	5.67
5	COO^-	7.19

以 Y－Cl 为例，在该酸中，COOH 中的 H 与 C—Cl 中的 Cl 之间的距离 r_1 小于 COOH 中的 H 与 C—Cl 中的 C 之间的距离 r_2，由于静电场的作用与距离的平方成反比，所以 Cl 的存在抑制了 COOH 的解离。



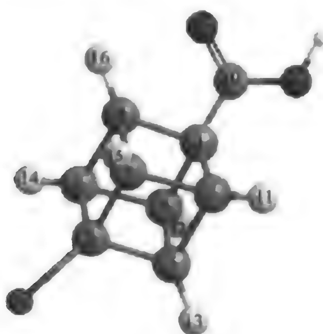
在一些桥环中由于取代基 X 的不同而引起的酸性不同，这一现象无法用诱导效应解释清楚，而这主要是由于场效应影响的结果。例如：

取代基	$pK_a(H_2O)$
$\overset{+}{N}(CH_3)_3$	3.716
CN	4.227
Br	4.356
COOH	4.197
COO^-	5.284

取代基	$pK_a(H_2O)$
$\overset{+}{N}(CH_3)_3$	4.083
CN	4.545
Br	4.619
COOH	4.468
COO	5.547

对于 C—X，X 为 δ+时，是正电场，酸性增强；X 为 δ−时，是负电场，酸性减弱。

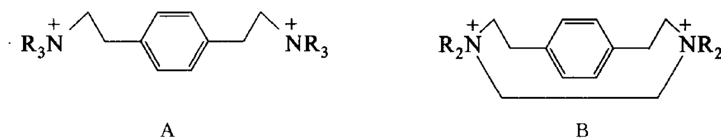
在立方烷中，也存在场效应：



取代基	pK_a
Br	5.32
CN	5.14
COOH	5.43
COO^-	6.23

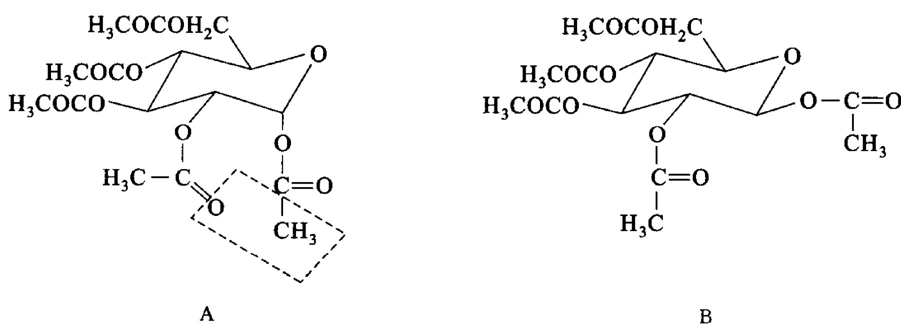
由上例可知，对于多环化合物影响其酸性大小的电子效应主要是场效应。

芳香环上的取代反应，也存在较为明显的场效应。例如：



在硝化反应中，A比B快400倍。因为A是开链取代，N^+的场效应对环上的电子云密度影响较小；而B环由于外面是个环状，N^+被紧锁在苯环的周围，N^+的场效应对环上的电子云密度影响降低较多，对亲电取代反应不利，所以反应速率较慢。

在单糖的椅型构象中，C_1上的极性基团（如$OCOCH_3$）处于直立键时的异构体比处于平伏键时的异构体更稳定的现象称为异头效应，异头效应的产生除了偶极－偶极作用外，还可以通过场效应来体现。由某些糖类化合物的核磁共振谱可以发现，位于直立键乙酰氧基中的质子通常要比平伏键乙酰氧基中的质子在较低场共振，即直立键乙酰氧基中质子的化学位移较大。例如，五乙酰化葡萄糖A中C_1上所连乙酰氧基中质子的化学位移为2.05；B中C_1上所连乙酰氧基中质子的化学位移为1.93。其原因是A中C_1上所连乙酰氧基于C_2上的乙酰氧基之间通过空间场效应作用，使得A中C_1上所连乙酰氧基中的质子周围电子云密度降低，屏蔽作用减少，故可在较低场共振。正是由于这种空间的电子吸引作用，使得本来具有较大立体效应的A反而比B稳定。这也说明异头效应除了与偶极－偶极间的相互作用有关以外，也与场效应有着密切的联系①。



值得注意的是，诱导效应和场效应有时一致，有时不一致。例如，邻氯苯炔酸的酸性小于对氯苯炔酸的酸性，这是因为诱导效应吸电子作用，使酸性增强；而Cl提供负电场，抑制了酸的解离，使酸性减弱。



① 周宏．单糖教学中若干问题的探讨．大学化学，1998，131(4)：23。

2.1.4 烷基的电子效应

1. 与C相连

(1) 烷基与饱和碳原子相连　当烷基与饱和碳原子相连时，相当于将C—H键换成C—C键，由于C—C键对于C来说氧化数为0，而C—H键对C来说氧化数是−1，由−1变成0，C周围的电子云密度下降，因此烷基的诱导效应是吸电子的，这一结论与NMR的化学位移是一致的。即^{1}H-NMR和^{13}C-NMR的化学位移均是CH_3<CH_2<CH。

氧化数为	0	−1	−2	−3	−4
^{1}H-NMR　δ：		1.90	1.37	0.86	0.23
^{13}C-NMR　δ：	29.7	25.0	16.0	6.6	−2.3

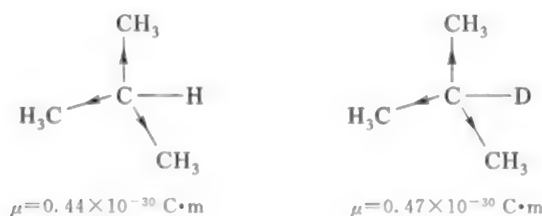
由^{1}H-NMR和^{13}C-NMR可知，CH_3的诱导作用是吸电子的。这与氧化数的数值也是一致的。

此外，有人用气相离子回旋共振谱测定醇和胺在气相中的酸性强度，其顺序为


$$(CH_3)_3COH>(CH_3)_2CHOH>CH_3CH_2OH>CH_3OH$$
$$(CH_3)_3CNH_2>(CH_3)_2CHNH_2>CH_3CH_2NH_2>CH_3NH_2$$

这一结果也说明CH_3的诱导作用是吸电子的。

测定偶极矩的结果，也说明CH_3的诱导作用是吸电子的。如测定异丁烷的偶极矩为0.44×10^{-30} C·m，用D代替叔氢，偶极矩增大，已知D比H给电子能力略强，说明CH_3的诱导作用是吸电子的。

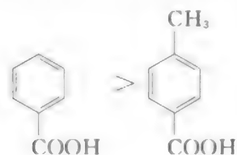


文献上报道的烷基的电负性如下：

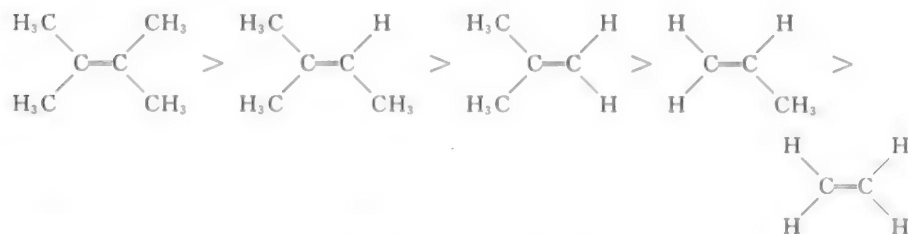

$$H2.10；CH_3 2.21；(CH_3)_2CH2.24；(CH_3)_3C2.26$$

(2) 烷基与不饱和键相连　当烷基与不饱和键相连时，由于上述原因，烷基的诱导效应仍是吸电子的，而此时的σ-π共轭，烷基是给电子基团。由于共轭效应大于诱导效应，所以当烷基与不饱和键相连时，表现出给电子效应。例如：

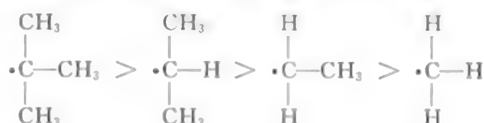
酸性　　$HCOOH > CH_3COOH$



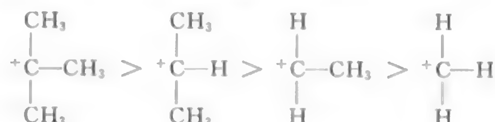
亲电性



(3) 烷基与碳自由基相连　当烷基与碳自由基相连时，由于上述原因，烷基的诱导效应仍是吸电子的，而此时的 σ-π 共轭，烷基是给电子基团。由于共轭效应大于诱导效应，所以当烷基与碳自由基相连时，表现出给电子效应。如自由基的稳定性：

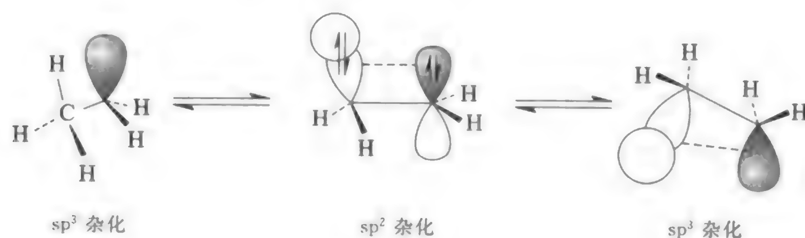


(4) 烷基与碳正离子相连　当烷基与碳正离子相连时，由于上述原因，烷基的诱导效应仍是吸电子的，而此时的 σ-π 共轭，烷基是给电子基团。由于共轭效应大于诱导效应，所以当烷基与碳正离子相连时，表现出给电子效应。如碳正离子的稳定性：



2. 与N、O、S等比C电负性强的元素相连

当烷基与N、O、S相连时，由于N、O、S的电负性大于C，烷基的诱导效应是给电子的。胺N是 sp^3 杂化，在室温下很容易发生构型快速转化，中间要经过 sp^3—sp^2—sp^3 过程，当在 sp^2 状态时，发生 σ-p 共轭，烷基是给电子基团。所以当烷基与N相连时，表现出给电子效应。当烷基与O相连时，也表现出给电子效应。



3. 与比 C 电负弱的元素相连

当烷基与 Mg、Al、Zn、B、Na 等相连时，烷基的诱导效应是吸电子的。此外，烷基的电子效应还与温度、溶剂有关。

思考题

1. 以往的教材中多数认为 R 是给电子基团，你有何看法？如何解释伯、仲、叔醇在水中的酸性是：



$$CH_3OH > RCH_2OH > R_2CHOH > R_3COH$$

2. R 是吸电子基团，如何解释甲苯的亲电取代反应主要是邻对位产物？

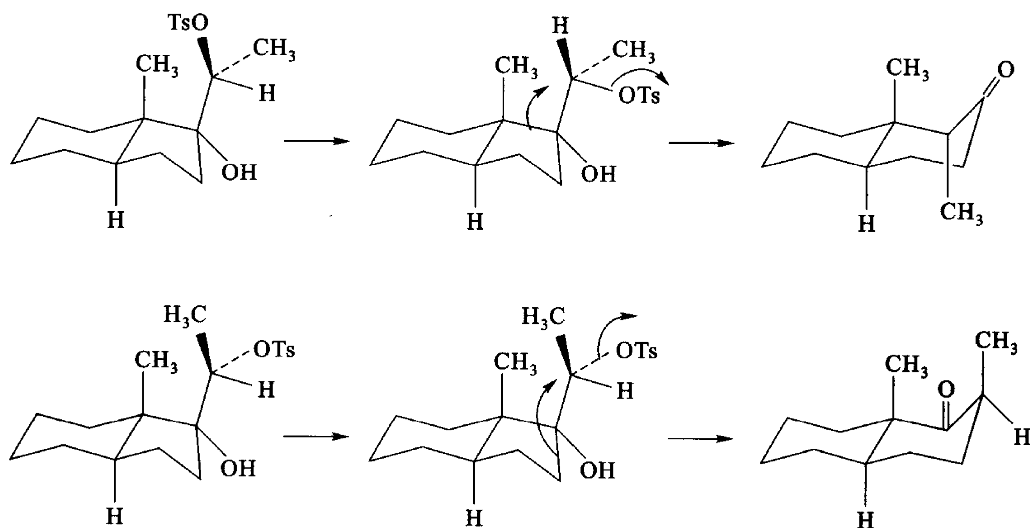
2.2 有机化合物的空间效应

2.2.1 空间效应对反应活性的影响

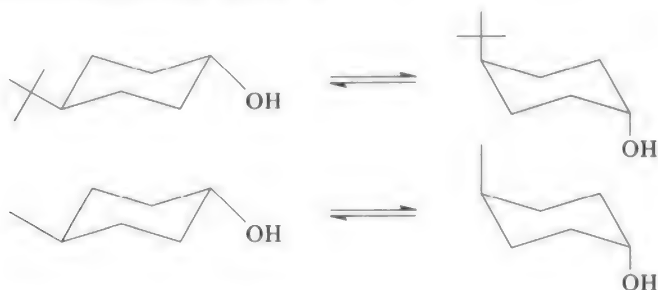
空间效应对有机化合物反应活性有较大影响，下面仅举几例说明。

1. 消除反应

由于空间效应的影响，下列化合物发生在反位平行消除时，得到不同产物。



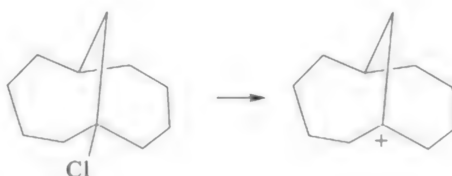
环已烷衍生物的消除反应发生在 *a* 键上，当被消除的小分子处于 *e* 键时，要通过构型转化，由于形成的新构型空间位阻不同，造成消除反应速率不同。例如：



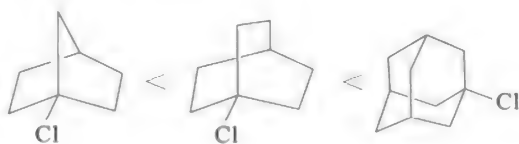
由于带叔丁基的环己醇转化成 *aa* 键能量高，所以消除水时反应速率慢。

2. 亲核取代反应

一般认为桥头碳原子上的卤原子，既不易进行 S_N1，也不易进行 S_N2 反应。但随着桥上碳原子或桥两侧碳原子的增多，这种现象会逐渐消失。例如，1-氯二环[4.4.1]壬烷可以形成稳定的碳正离子：

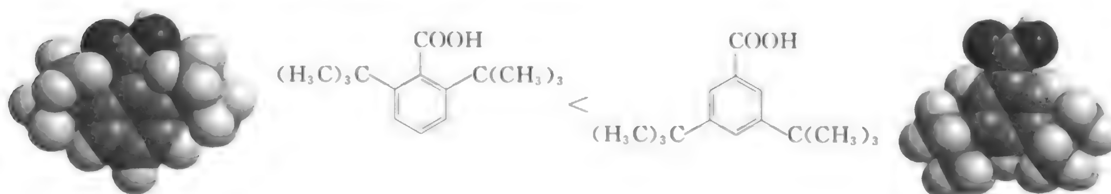


多环桥头碳原子上卤原子的活性顺序为



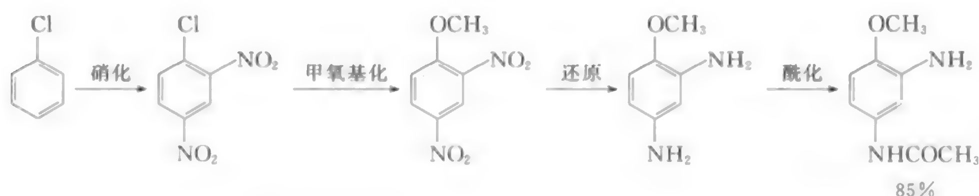
3. 酯化反应

处于空间位阻较大的羧酸酯化速率慢。例如：



4. 选择性酰化反应

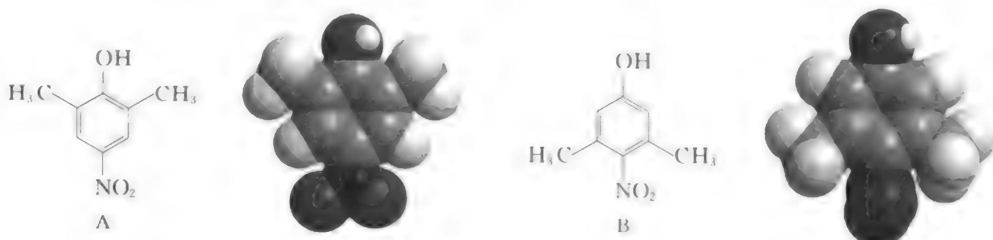
利用空间效应，可以进行选择性反应。如分散染料中间体的合成，主要生成希望的对位酰化产物。



2.2.2 空间效应对酸碱性的影响

1. 对酸性的影响

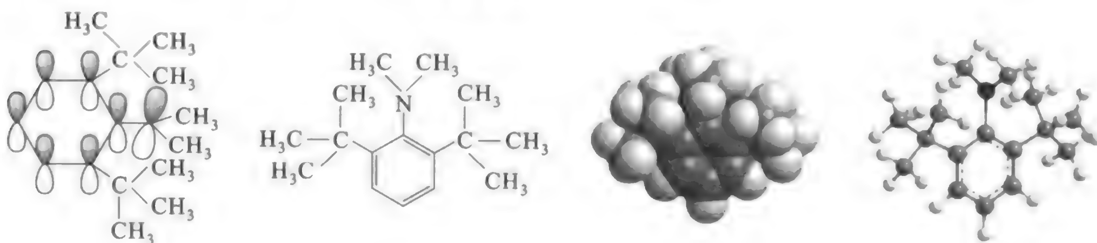
化合物 A 的 $pK_a=7.22$，而化合物 B 的 $pK_a=8.25$。这是因为在化合物 B 中两个甲基在硝基的邻位，由于空间位阻的影响，使硝基的 p 轨道不能与苯环很好的共轭，削弱了硝基的吸电子作用。而在化合物 A 中，两个甲基在羟基的邻位，但 OH 是线形基团，体积小，对 OH 与苯环共面影响较小，而其对位的硝基可与苯环很好的共轭，由于硝基的吸电子作用，所以化合物 A 的酸性大于化合物 B 的酸性。



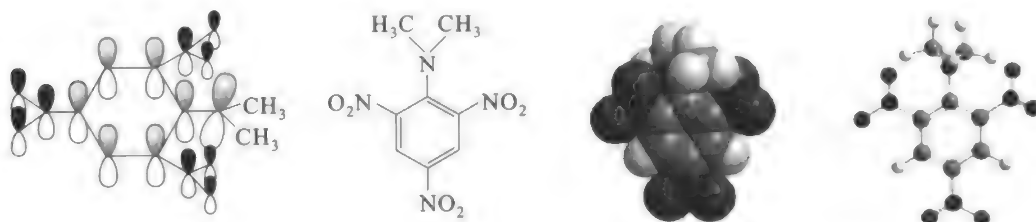
2. 对碱性的影响

对于脂肪胺来说，在非水溶液或气相中，通常有：叔胺>仲胺>伯胺>氨，这是由于烷基是给电子基团，使氮上的电子云密度增加，即增加了氮对质子的吸引力。胺中的烷基越多，碱性越强。但在水溶液中则是：仲胺>伯胺>叔胺>氨，这是由于脂肪胺在水中的碱性强度，不只是取决于氮原子的电负性，同时也取决于与质子结合后的铵正离子是否容易溶剂化。如果胺的氮上的氢越多，则空间位阻越小，与水形成氢键的机会就越多，溶剂化的程度也就越大，那么铵正离子就比较稳定，胺的碱性也就越强。因此，从诱导效应来看，胺的碱性强弱是叔胺>仲胺>伯胺；电子效应与空间效应两者综合的结果，胺的碱性则是仲胺>伯胺>叔胺。

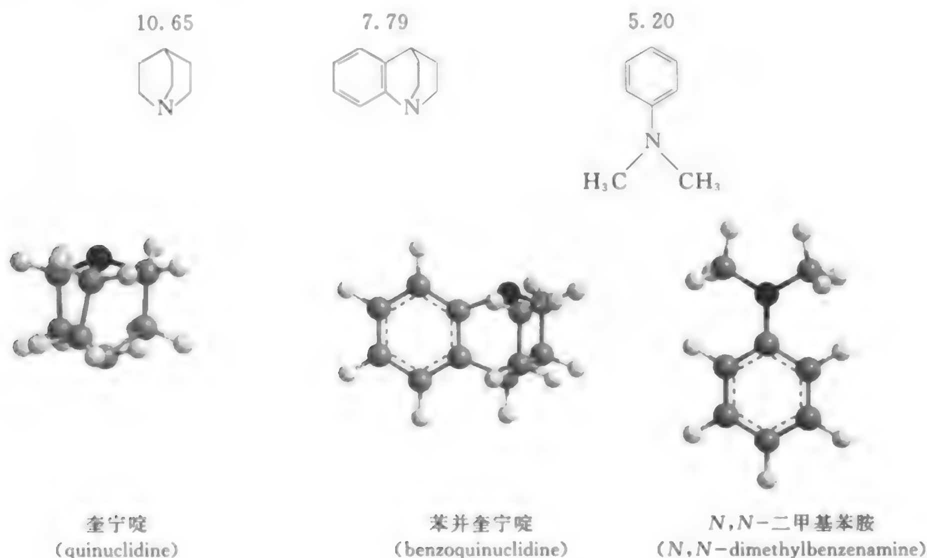
由于空间位阻的影响，迫使氨基的未共用电子对不能与苯环共轭，可使芳胺的碱性与脂肪胺相似。如 2,6-二叔丁基-*N*,*N*-二甲基苯胺。



N,N-二甲基-2,4,6-三硝基苯胺由于邻位硝基的空间影响，破坏了氨基未共用电子对与苯环的共轭，使苯胺也有一定的碱性[1]



苯并奎宁啶的碱性比奎宁啶(quinuclidine)弱，但比 N,N-二甲基苯胺碱性强，这也是由于 N 与苯环共轭的结果。其共轭酸的 pK_a 为



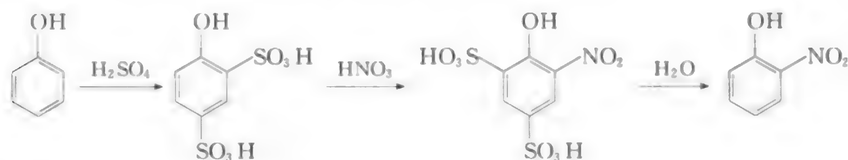
奎宁啶
(quinuclidine)

苯并奎宁啶
(benzoquinuclidine)

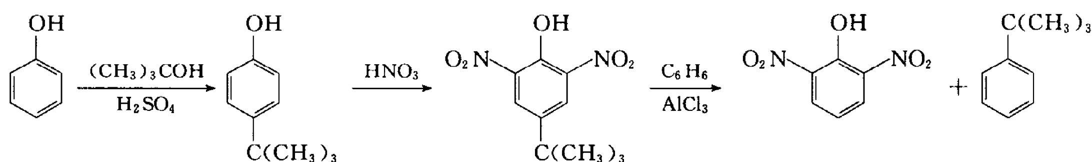
N,N-二甲基苯胺
(N,N-dimethylbenzenamine)

2.2.3 利用堵位基团的空间效应进行选择性反应

利用堵位基团的空间效应来提高反应的选择性是有机合成中常用的方法。例如：

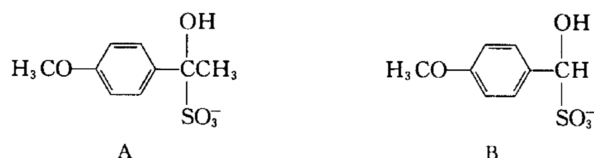


[1] Nonhebel D C. Tutorial problem in organic chemistry. London, 1970 p 22.



思考题

1. 在消去 SO_3^- 的反应中，A 比 B 快 10 倍，解释之。

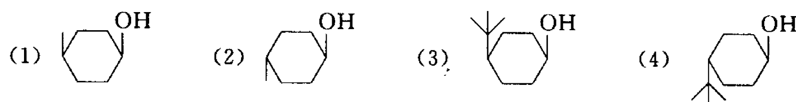


Young P R and Jencks W P. J Am Chem Soc. 1977,99:1206

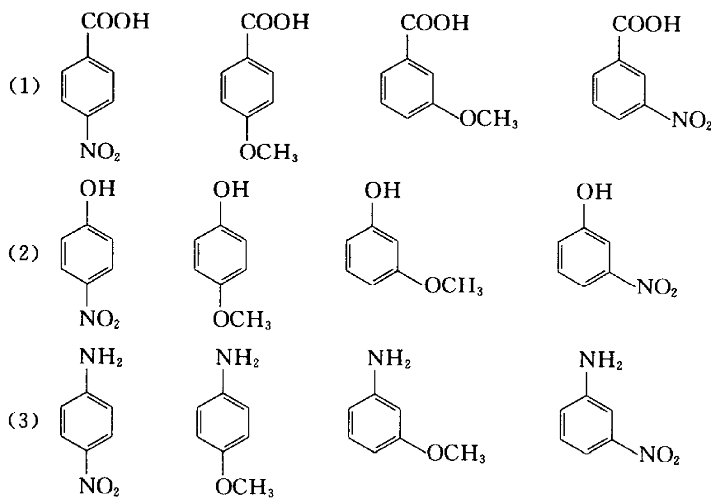
2. 在环己烯加 HCl 的反应中，加入四甲基氯化铵会使反应速率提高，而在苯乙烯中没有此现象。为什么？
(Fahey R C and McPherson C A. J Am Chem Soc. 1969,91:3865.
Fahey R C, Monahan M W and McPherson C A. J Am Chem Soc. 1970,92:2810.)

习　题

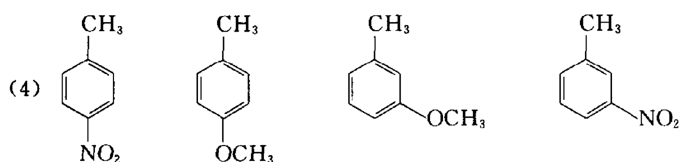
1. 利用空间效应，比较下列物质消除反应的速率大小。



2. 用甲基与 C 相连时，其诱导效应是吸电子的，解释甲基活化苯环上的亲电取代反应的事实。
3. 比较下列各组化合物的酸性大小并总结规律。

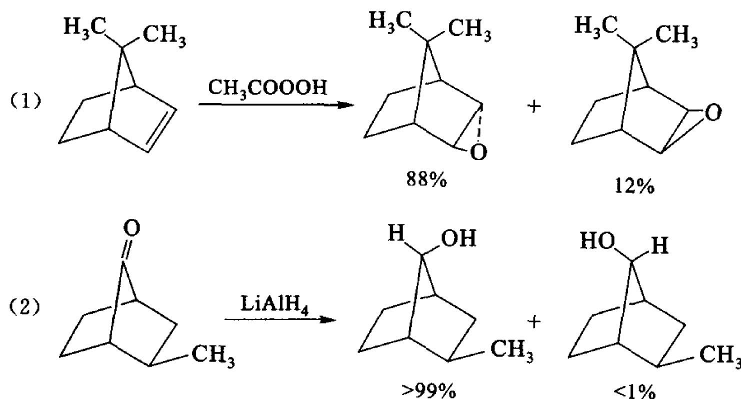


(4)



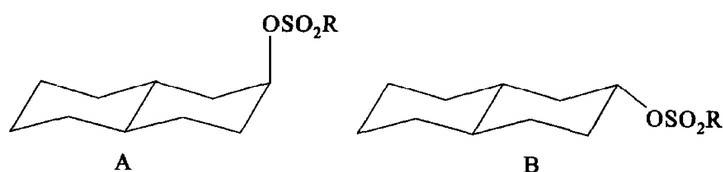
4. 经测定发现对苯二甲醛的偶极矩为 8.01×10^{-30} C·m 的事实，画出该分子主要存在的构型式。

5. 简要说明下列反应产物能选择性生成的原因。

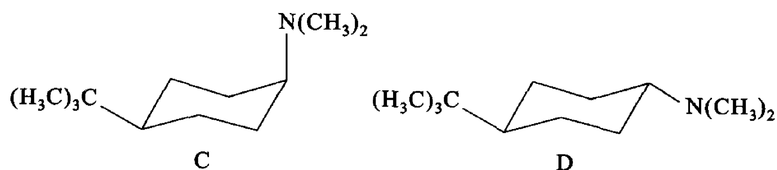


6. 预计下列各对反应中哪个更有利，说出你的根据。

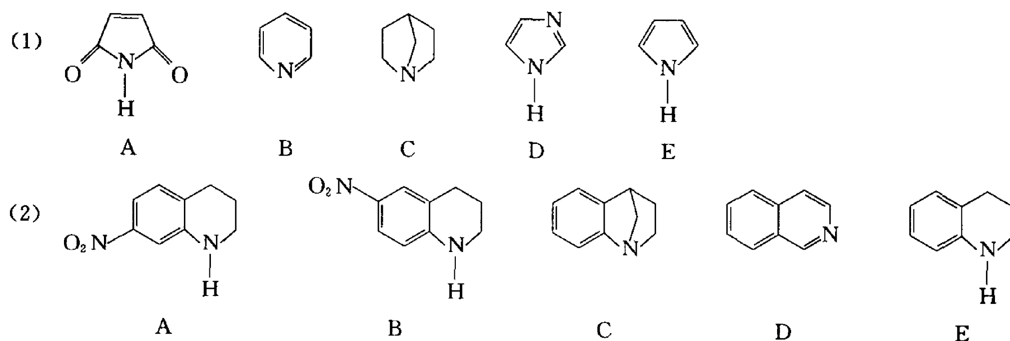
(1) 在乙酸中哪个溶剂解快？

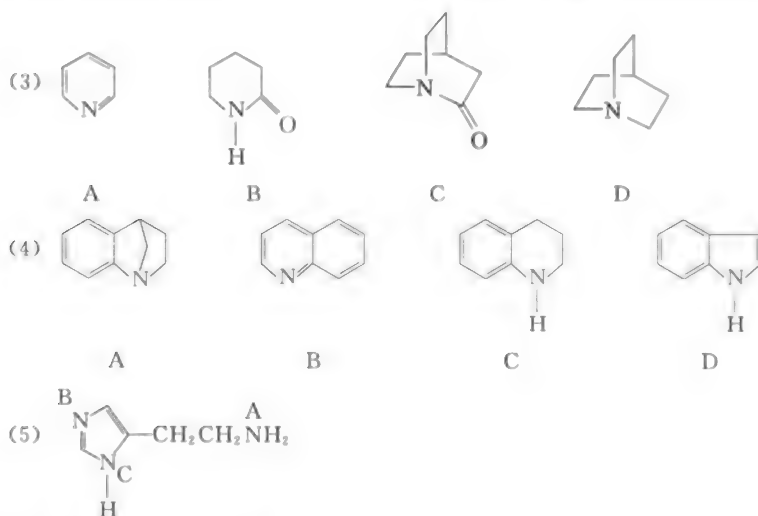


(2) 哪个异构体更快地变为季铵盐？



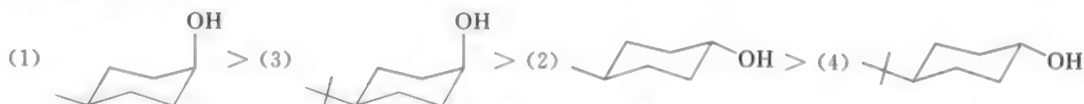
7. 比较下列各组物质的碱性。



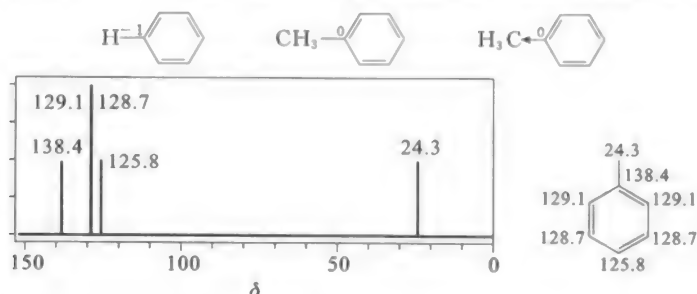


习题参考答案

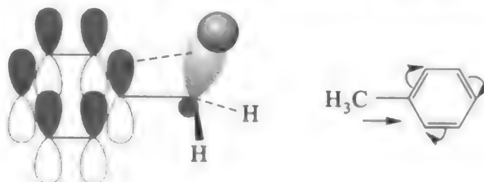
1. 解：环上的消除反应一般是 E2 消除，只有在 a 键上才能很好的共面，(1)、(3)不需要发生 a-e 键的转化，因为羟基已在 a 键上；(2)、(4)需要发生 a-e 键的转化，因为羟基在 e 键上，由于转化后，(4)中的叔丁基要在 a 键上，空间位阻大，能量高。



2. 解：$-CH_3$ 与苯环相连时，使苯环上的 C—H 键变成 C—C 键，C 的氧化数由 −1 变成 0，$-CH_3$ 表现出吸电子的诱导效应。这与甲苯的 ^{13}C-NMR 是一致的，与甲基相连的苯环上的碳的化学位移值是最大的。

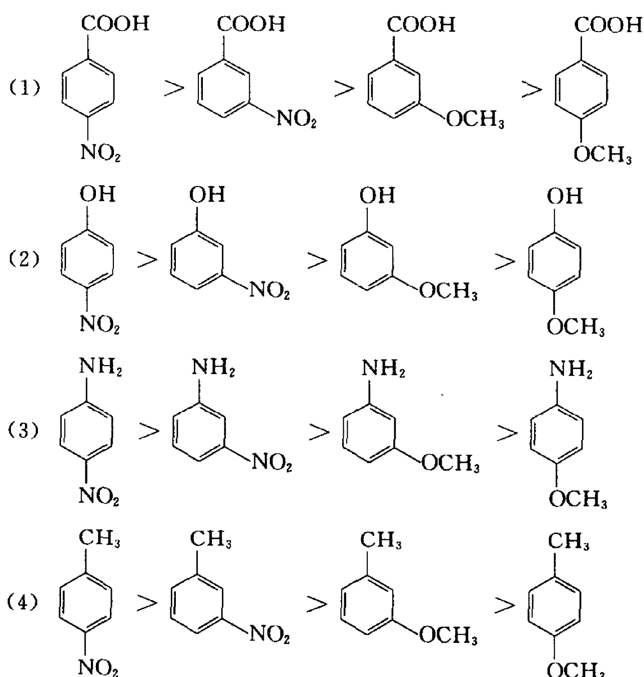


此外，$-CH_3$ 的 C−Hσ 键轨道与苯环的 π 轨道存在着 σ-p 超共轭效应，超共轭效应大于诱导效应，结果是使苯环上的电子密度升高，尤其以对位增加的多，因此甲苯的亲电取代反应比苯更容易。

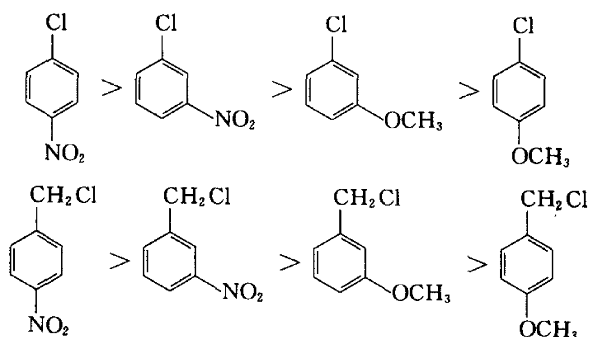


3. 解：在苯环上的基团共轭效应只影响邻对位，对间位影响较小；因此，当硝基在 COOH、OH、NH_2，CH_3 的

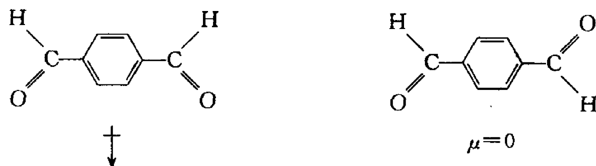
对位时，其诱导效应和共轭效应均是吸电子的，而当硝基在 COOH、OH、NH_2、CH_3 的间位时，只有诱导效应是吸电子的；OCH_3 是第一类定位基团，其诱导效应是吸电子的，但其 p-π 共轭效应是给电子的，其共轭效应大于诱导效应，所以在 COOH、OH、NH_2、CH_3 的对位时，是给电子的基团；而在间位时，是吸电子基团。由于上述原因，其活性顺序如下。



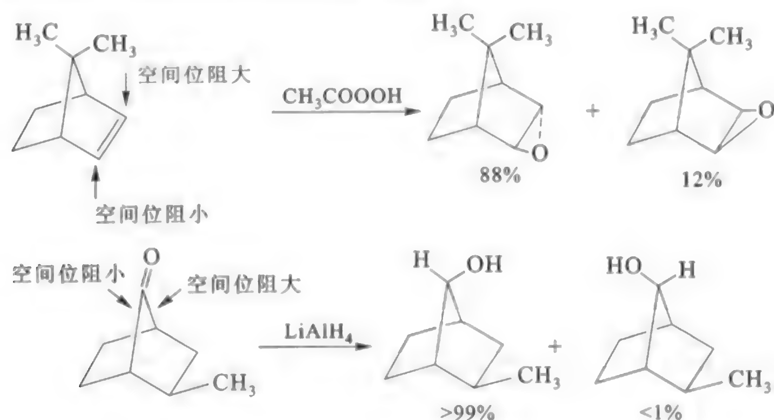
酸性大小的顺序一样，说明不管是什么基团，C—X 键受到的影响是一样的。如将硝基换成其他第二类定位基结果是一样的。但要注意一些特殊基团，如 SO_3H 等。因此我们不难推出以下物质的活性顺序。



4. 解：



5. 解：由于空间位阻原因。



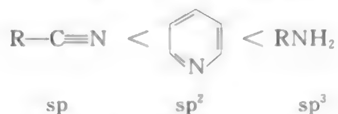
6. 解：A>B，D>C，由于空间位阻原因。

化合物A中，—OSO_2R处于a键，水解以后生成醇，空间位阻减小，化合物B中，—OSO_2R处于e键，水解以后生成醇，空间位阻变化不大。

化合物D、C中，均存在大基团叔丁基，构型发生翻转的可能性不大。化合物C中—$N(CH_3)_2$处于a键上，空间位阻大，能量高，如成盐，会增加空间位阻；而化合物D—$N(CH_3)_2$处于e键上，如成盐，空间位阻变化不大。

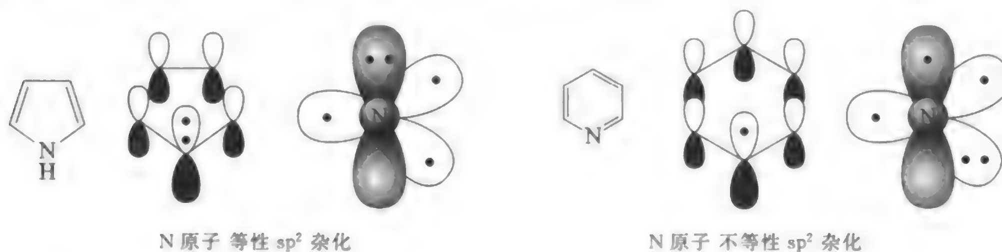
7. 解：

① N有三种杂化形式，分别是sp、sp^2、sp^3，s成分比例越大，其吸电子能力越强，碱性越弱。



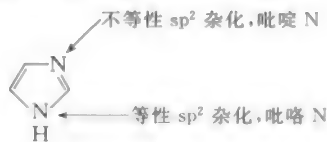
sp　　sp^2　　sp^3

② 等性杂化与不等性杂化由于电子构象不同，对碱性影响也不同：

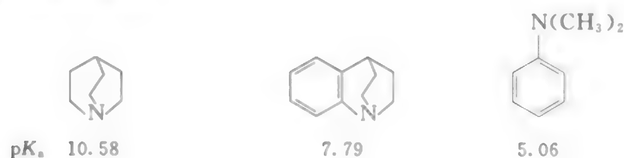


N原子 等性 sp^2 杂化　　　　N原子 不等性 sp^2 杂化

因此，吡咯N的碱性很弱，而吡啶N的碱性很强。例如：

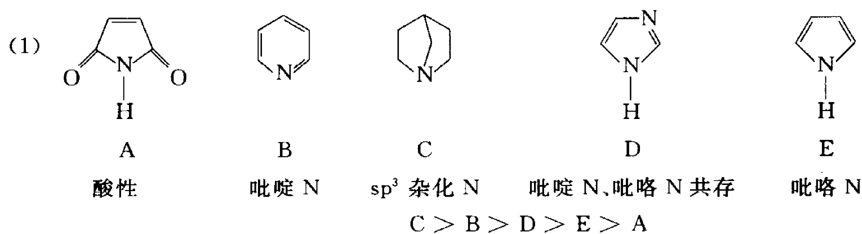


下列物质的pK_a值也说明了这一点。



pK_a　10.58　　7.79　　5.06

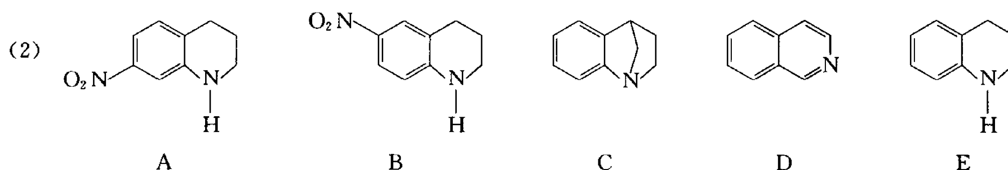
(1)



A 酸性 | B 吡啶 N | C sp^3 杂化 N | D 吡啶 N、吡咯 N 共存 | E 吡咯 N

$$C > B > D > E > A$$

(2)



A B C D E

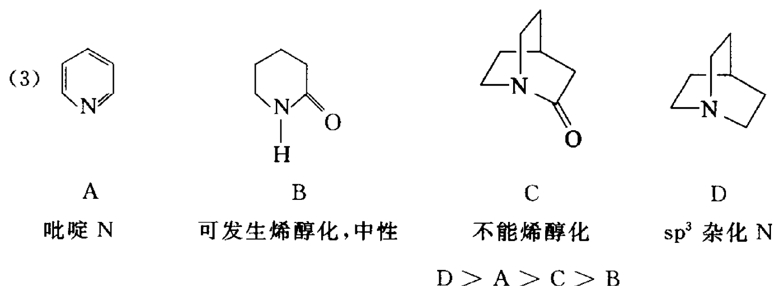
A、B、E 的结构相近，A 硝基在 N 的间位；B 硝基在 N 的对位；E 中无硝基。

$$E > A > B$$

C 由于空间的关系，N 采用 sp^3 杂化，D 为吡啶 N。所以

$$C > D > E > A > B$$

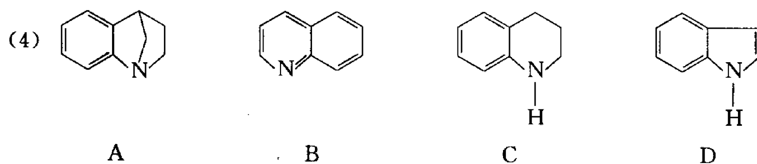
(3)



A 吡啶 N | B 可发生烯醇化，中性 | C 不能烯醇化 | D sp^3 杂化 N

$$D > A > C > B$$

(4)

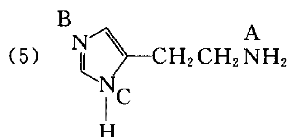


A B C D

原因与(2)相同，所以

$$C > A > B > D$$

(5)



A sp^3 杂化 N，B 吡啶 N，C 吡咯 N，所以

$$A > B > C$$

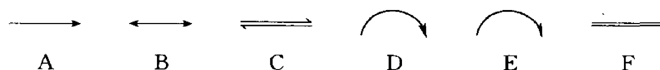
第3章　反应机理及研究方法

3.1　简　　介

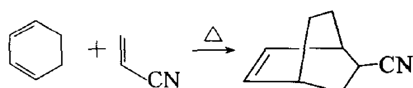
有机化学反应机理研究的是反应物通过化学反应变成产物所经历的全过程，也就是说要研究有机反应物分子中原子在反应期间所通过的一系列步骤，从开始到终了的全部动态过程，包括试剂的进攻、反应中间体的形成、直到最后的产物。

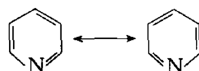
研究反应机理的目的是认识在反应过程中，发生反应体系中的原子或原子团在结合位置、次序和结合方式上所发生的变化，以及这种改变的方式和过程。反应进行的途径主要是由分子本身的反应性能和进攻试剂的性能以及反应条件等内外因素决定的。

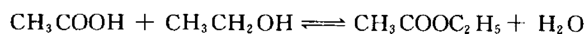
描述反应机理时常用到的各种箭头和等号，表示如下：

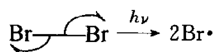


A用来表示反应进行的趋势，反应方程式不用配平，只写出主要产物即可；B用来描述共振式的；C表示反应是可逆的，该箭头两边的物质所含元素和量要相等；D表示双电子转移，如单键异裂或由于电子转移而形成的新键；E表示单电子转移，如单键均裂；只有反应是定量的才能用F，这时的反应式一定要配平。举例如下：

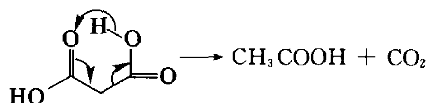


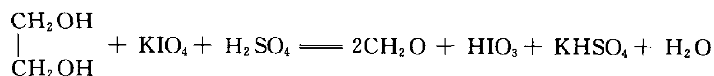












3.2 有机反应的类型

本节先对有机反应的类型做一个简介，详细内容将在后面章节做详细介绍。

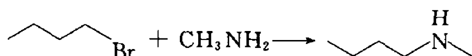
3.2.1 取代反应

反应底物分子中的原子或原子团被试剂中同类型的原子或原子团替代的反应称为取代反应。根据底物共价键断裂的方式和试剂的性质的不同，取代反应可分为亲核取代反应、亲电取代反应和自由基取代反应。

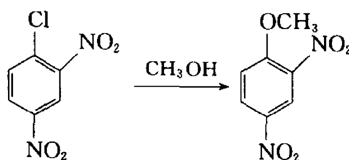
1. 亲核取代反应

亲核试剂进攻底物分子中带有正电荷或部分正电荷的原子而发生的取代反应称为亲核取代反应。常见的亲核取代反应有以下几种，各举一例予以说明。

（1）脂肪卤代烃的水解、醇解、氨解等反应。



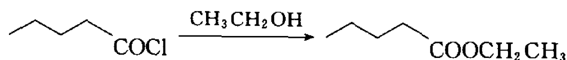
（2）芳香卤代烃的水解、醇解、氨解等反应。



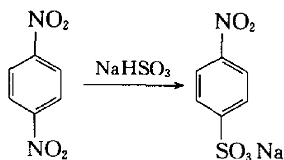
（3）醇的羟基被取代的反应。



（4）羧酸衍生物的生成反应。



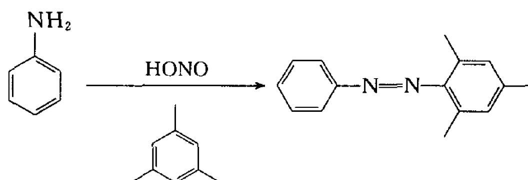
（5）芳香烃硝基、磺酸基被取代的反应。



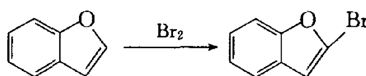
2. 亲电取代反应

亲电试剂进攻底物分子中带有负电荷或部分负电荷的原子而发生的取代反应称为亲电取代反应。常见的亲电取代反应有以下几种，各举一例予以说明。

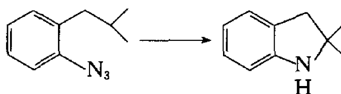
(1) 芳环上的亲电取代反应。



(2) 杂环上的亲电取代反应。



(3) 乃春的插入反应。



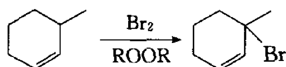
(4) 脂肪族化合物的亲电取代反应。



$$RMgX + SO_2 \longrightarrow RSO_2MgX \longrightarrow RSO_2H$$

3. 自由基取代反应

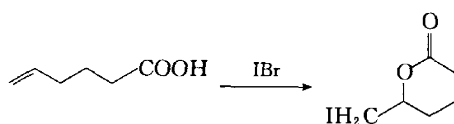
自由基取代分子中某个原子(多数情况下是氢原子)的反应称为自由基取代反应。自由基取代反应常用的底物是烷烃、环烷烃、含有 α-氢原子的烯烃和芳烃。常用的试剂有卤素、N-溴代丁二酰亚胺(NBS)、次卤酸叔丁酯、四氯化碳等。



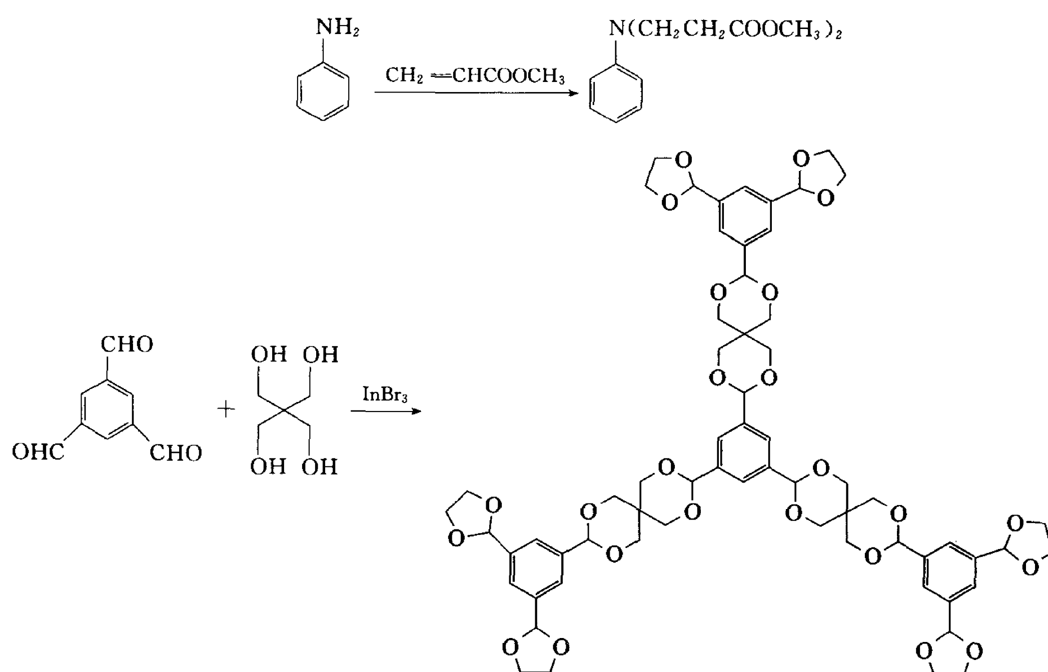
3.2.2 加成反应

两个或两个以上分子彼此结合生成单一分子的反应称为加成反应。加成反应可分为亲核加成反应、亲电加成反应、自由基加成反应和协同反应。常见的加成反应有以下几种，各举一例说明。

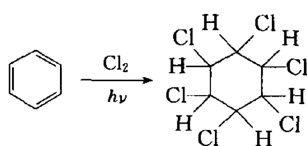
1. 亲电加成反应



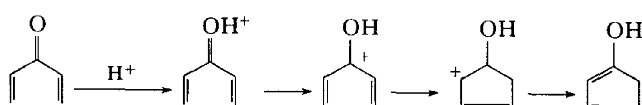
2. 亲核加成反应



3. 自由基加成反应



4. 协同加成反应



3.2.3 消除反应

从一个分子中脱除两个原子或基团的反应称为消除反应。被脱除的两个原子或基团可以从一个原子上脱除，也可以从不同的原子上脱除，生成不饱和度比底物增加的产物。常见的消除反应有以下几种，各举一例予以说明。

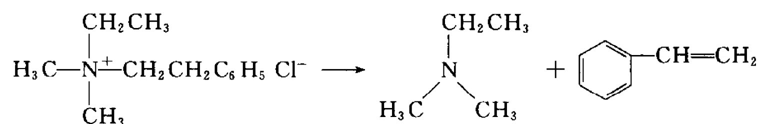
1. α－消除反应

从一个原子中同时脱去两个原子或基团的反应称为 α－消除反应，亦称 1,1－消除反应。



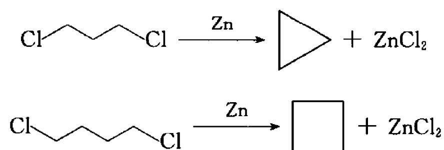
2. β－消除反应

从相邻的两个原子上各脱去一个原子或基团而形成重键的反应称为 β－消除反应，亦称1,2－消除反应。

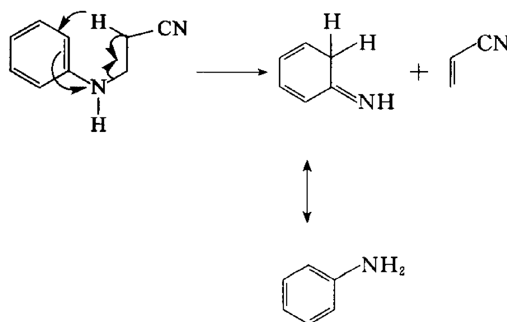


3. γ,δ 等远程消除反应

在有机分子中，脱去两个原子或基团的原子被相隔 n 个原子，消除反应完成后，脱去两个原子或基团的原子彼此以 σ 键相连，形成三元环(γ－消除反应)、四元环(δ－消除反应)等。



4. 协同消除反应



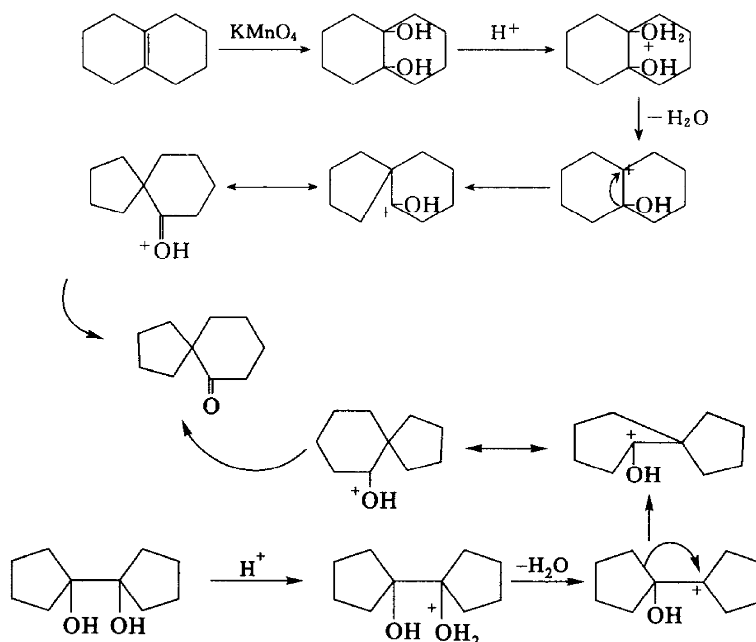
3.2.4　重排反应

分子内原子间的成键顺序发生改变的反应称为重排反应。重排反应通常涉及原子或基团从分子中的一个原子迁移到另一个原子上，从而导致碳的骨架或官能团的位置发生变化。常见的重排反应有以下几种，各举一例予以说明。

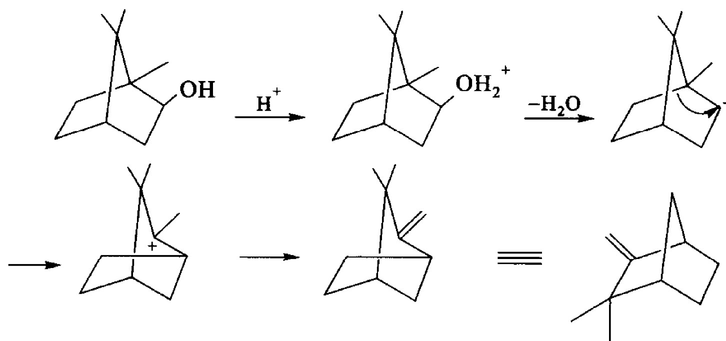
1. 亲核重排反应

迁移基团带着一对成键电子从一个原子移到另一个缺电子的原子上的反应称为亲核重排，亦称缺电子重排，这是有机化学中常见的重排反应。例如，频哪醇重排、Wagner－Meerwein 重排等。

下面是频哪醇重排的实例：

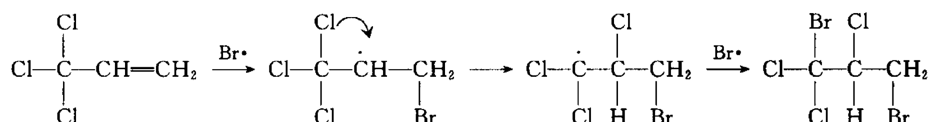


下面是 Wagner－Meerwein 重排的实例：



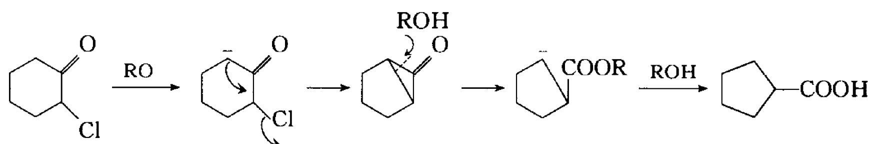
2. 自由基重排反应

迁移基团带着一个成键电子从一个原子移到另一个自由基的原子上的反应称为自由基重排。例如：



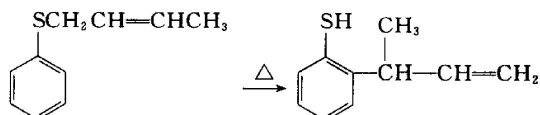
3. 亲电重排反应

迁移基团不携带成键电子从一个原子移到另一个带有负电荷的原子上的反应称为亲电重排。例如：



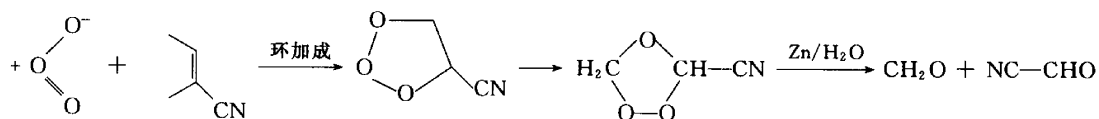
4. 迁移重排反应

这类重排属于协同反应类型，常见的有 Claisen 重排和 Cope 重排等。例如：



3.2.5 氧化还原反应

从广义的氧化还原反应来看，凡是元素周围电子云密度发生变化的反应均可称为氧化还原反应。对碳原子来说，使其氧化数增高的反应为氧化反应，氧化数下降的反应为还原反应。由于以后还有专章介绍，这里仅举一例。

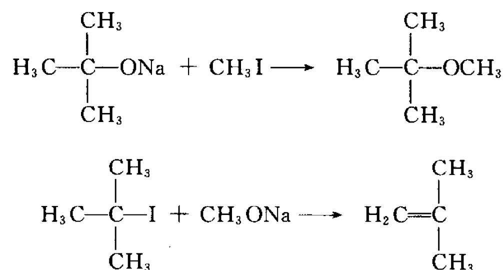


3.3 反应机理的研究

3.3.1 研究反应机理的意义

1. 在有机合成方面

利用反应机理，可以指导提高实验的选择性和获得较好的收率。如消除反应和取代反应是一个竞争的反应，当了解机理后，通过控制反应条件，可使反应按设想的方向进行。例如，甲基叔丁基醚的制备，根据反应机理来选择反应试剂。如选用甲醇钠，则得不到甲基叔丁基醚。

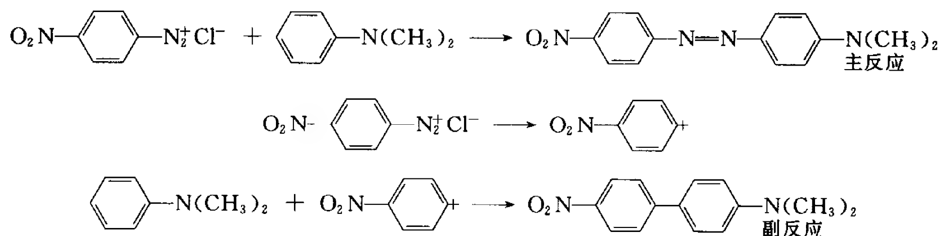


2. 利用反应机理寻找有机反应规律，提高学习效率

如马氏加成与反马氏加成表面上看是不同的，但实质上可以统一到碳正离子的稳定性上；硝基对苯环上取代基团 X 的酸性、碱性、及活性的影响等，其实质上是由于硝基的诱导效应和共轭效应使 C—X 键减弱的结果。

3. 预示一些可能出现的副反应

如在进行重氮盐的偶联反应时，会出现一些副产物，了解了反应机理，即可对之进行合理的解释。



4. 设计新的反应

3.3.2 确定反应机理的基本原则

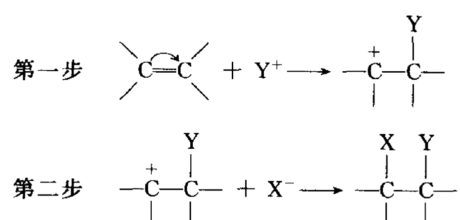
1. 反应机理既要简单，又要能解释全部实验事实。如果有几个机理都能说明全部实验事实，要选用其中最简要的一个。
2. 提出的机理在能量上是合理的。
3. 提出的机理在化学上是合理的。
4. 机理中包含的基元反应不是单分子反应就是双分子反应。

3.3.3 研究反应机理的方法

一种反应机理的确定，不能只用一种方法，要用各种方法从不同的角度加以证明，同时要用多种实验来验证，下面介绍常用的方法。

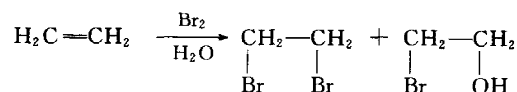
1. 测定产物的结构和组成

含双键或三键化合物与亲电试剂加成时，第一步是试剂正的部分进攻双键或三键，使 π 键转变为 σ 键。

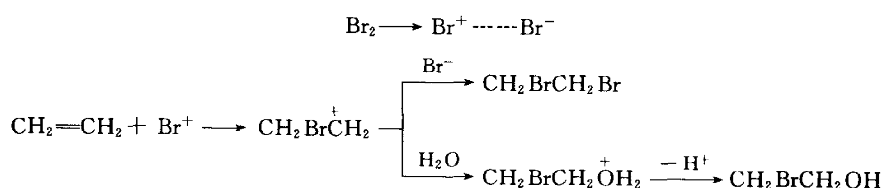


通过下列一些实验可证明分步加成历程：

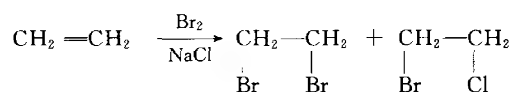
在水中溴和乙烯的加成反应，除了得到加成产物二溴乙烷外，同时还得到溴代乙醇：



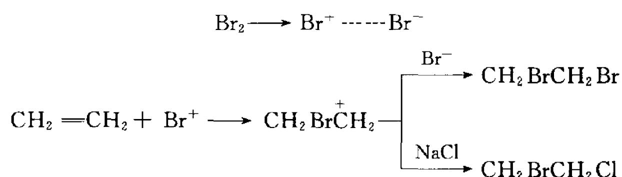
反应机理如下：



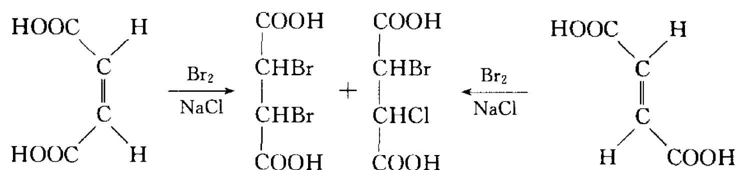
溴和乙烯的加成反应在浓氯化钠水溶液中进行时，则有二溴乙烷和氯溴乙烷同时生成：



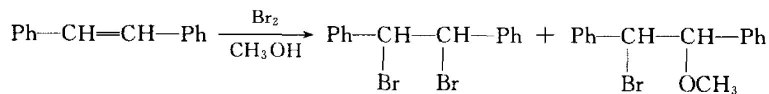
反应机理如下：



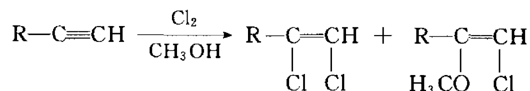
溴与顺丁烯二酸或反丁烯二酸在浓氯化钠水溶液中加成，同时得到二溴丁二酸和氯溴丁二酸：



在甲醇介质中，溴和对称二苯乙烯作用时，除生成二溴对称二苯乙烷外，还生成溴甲氧基对称二苯乙烷：

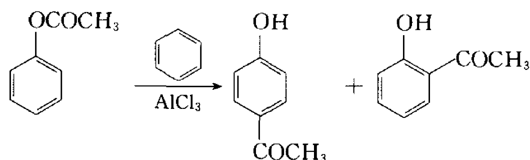


在甲醇溶液中，氯与炔烃进行加成时，也得到混合加成产物：



以上实验事实令人信服的说明，烯烃和卤素分子的两个部分不是同时加成的，否则形成“混合”产物是不可能的。

又如 Fris 重排，通过下面实验可以证明反应是在分子内进行的。在乙酰苯酯中加入苯和 $AlCl_3$，加热，未发现有苯乙酮生成，说明是发生分子内重排。



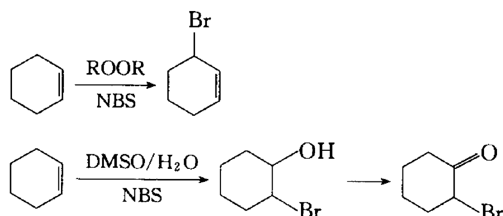
2. 测定反应中间体的存在

反应中间体可用分离中间体、“截留”中间体、光谱法、紫外－可见光谱法、红外光谱法、核磁

共振、电子顺磁共振法等加以鉴定。如用核磁共振鉴定碳正离子的存在，用 Raman 光谱鉴定 NO_2^+ 的存在。自由基和三线态中间体可用 ESR(顺磁共振光谱)和 CIDNP(chemically induced dynamic nuclear polarization)检测。

3. 研究催化剂的作用

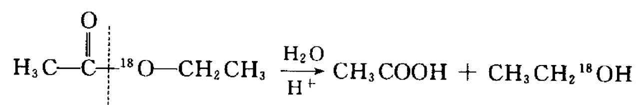
对于有机反应来说，催化剂是至关重要的。使用不同的催化剂，可使同种原料发生不同的反应。例如，烯烃与 NBS 的反应，在过氧化物存在下，发生 α-溴代反应；而在 DMSO 存在下，发生加成氧化反应。



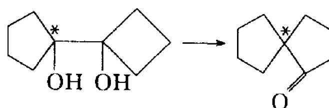
对于 HBr 与烯烃的加成反应，有氧存在时，发生自由基加成，无氧存在时，发生离子型加成等。

4. 同位素标记

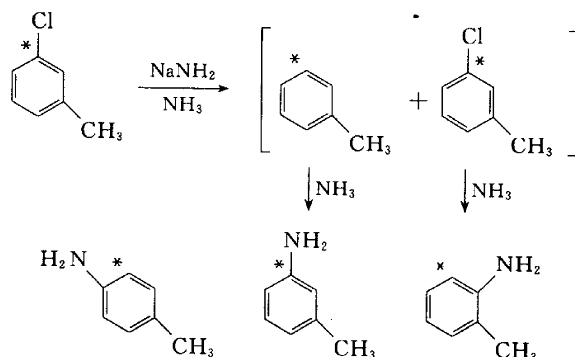
利用同位素标记可以证明反应发生的一部分过程。如酯的水解反应生成含有^{18}O的乙醇，证明发生了酰氧键断裂：



频哪醇重排标记^{13}C原子(用 * C 表示，下同)在螺原子上，说明可能优先发生小环的扩环反应等。



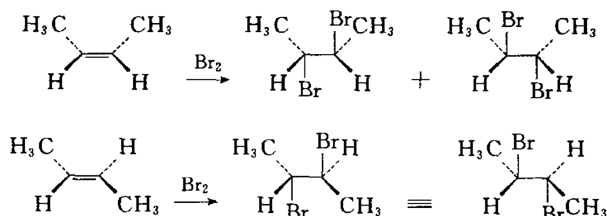
3-甲基氯苯水解生成三种产物，证明可能经过去氢苯历程：



当然，一种反应历程的确定，需要经过多种方法验证。

5. 立体化学证明

利用产物立体化学的特殊性，可以推断反应的过程。如顺-2-丁烯加溴，得到外消旋体，反-2-丁烯加溴，得到内消旋体的实验事实，可以推断反应是反式加成。



6. 同位素效应

最常用的元素是用氘来代替氕，当反应底物中的一个原子被它的同位素取代后，对它的化学反应性没有影响，但其反应速率有明显变化。同位素效应分一级同位素效应和二级同位素效应。

(1) 一级同位素效应　在决定反应速率步骤中，与同位素直接相连的键发生断裂的反应中所观察到的效应，其 K_H/K_D 值通常为 2 或更高。

(2) 二级同位素效应　在反应中与同位素直接相连的键不发生变化，而是分子中其他化学键变化所观察到的效应，其 K_H/K_D 值通常在 0.7～1.5 范围内。

由于同位素具有不同的质量，因此具有不同的零点振动能(零点振动能与质量的平方根成反比)，质量越大，零点振动能越低。对于一个涉及与同位素相连的键断裂的反应来说，在过渡态中不再造成能量上的差别，所以与质量大的同位素相连的键由于零点能低而就需要较高的活化能，从而表现为较低的反应速率，如图 3-1 所示。

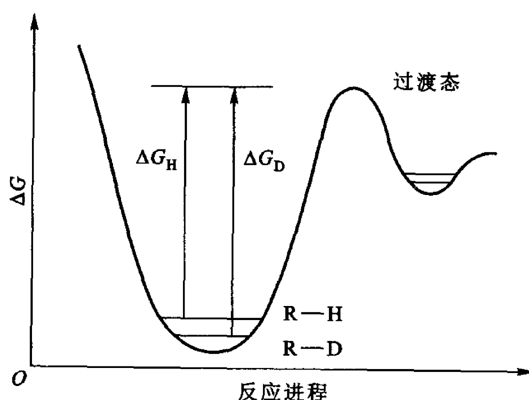


图 3-1　R—D 和 R—H 不同的零点振动能

显著的同位素效应表明：在过渡态中与同位素相连的键正在断裂，同时它的大小定性的指出

过渡态相对于产物和反应物的位置，一级同位素效应比较低，表明过渡态接近于产物或反应物；一级同位素效应比较大，证明过渡态中氢与它原来成键的原子和与它新成键的原子都有较强的成键作用。

7. 反应的热力学

当我们研究一个有机反应时，最希望了解的是这一反应将向产物方向进行到什么样的程度。一般来说，任何体系都有转变成它们最稳定状态的趋势，因此，可以预料当产物的稳定性大于反应物的稳定性时，则平衡移向产物一侧。

根据自由能与平衡常数的关系

$$\Delta G=-RT\ln K$$

要使反应发生，产物的自由能必须低于反应物的自由能，即 ΔG 必须是负值。从 ΔG 的值可以估算出平衡常数的大小，$\Delta G=0$ 时，$K=1$，说明产物与反应物浓度比为 1∶1，即只有 50%的产物生成；ΔG 越小，K 越大，当 $\Delta G=-42$ 时，$K=10^7$，即产物与反应物浓度比为 10 000 000∶1，反应进行得近乎完全。

8. 反应的动力学

动力学研究是解决反应历程问题的有力工具，其目的是为了在反应物和催化剂的浓度以及反应速率之间建立定量关系。反应速率是反应物消失的速率或产物生成的速率，反应速率随时间而改变，所以在讨论反应的真正速率时，通常用瞬间反应速率来表示。

如果反应速率仅与一种反应物的浓度成比例，则反应物 A 的浓度随时间 t 的变化速率为

$$反应速率=-\mathrm{d}[\mathrm{A}]/\mathrm{d}t=k[\mathrm{A}]$$

服从这个反应速率定律的反应称为一级反应。二级反应速率和两个反应物的浓度或一个反应物浓度的平方成比例：

$$-\mathrm{d}[\mathrm{A}]/\mathrm{d}t=k[\mathrm{A}][\mathrm{B}]$$

若[A]=[B]，则

$$-\mathrm{d}[\mathrm{A}]/\mathrm{d}t=k[\mathrm{A}]^2$$

动力学数据只提供关于决定速率步骤和在它以前各步的情况，当有机反应由两步或两步以上的基元反应组成时，则反应速率定律的确定一般比较复杂，通过平衡近似和定态近似法等简化方法可求得反应的表观速率常数。

动力学研究反应机理的常规顺序是：提出可能的机理，并把实验得出的反应速率定律与根据不同可能性推导得到的反应速率定律做比较。从而排除与观测到的动力学不相符的机理。

9. 过渡态

采用过渡态图解，可以清楚地看到反应的热力学和动力学的表观。下面通过图 3-2 和图 3-3 来说明 S_N1 和 S_N2 反应的能量变化。

从图3-2中可以看出反应物的总能量大于生成物的总能量，是放热反应。由上述(8)知，$-d[CH_3Br]/dt=k[CH_3Br][OH^-]$，反应是二级反应。

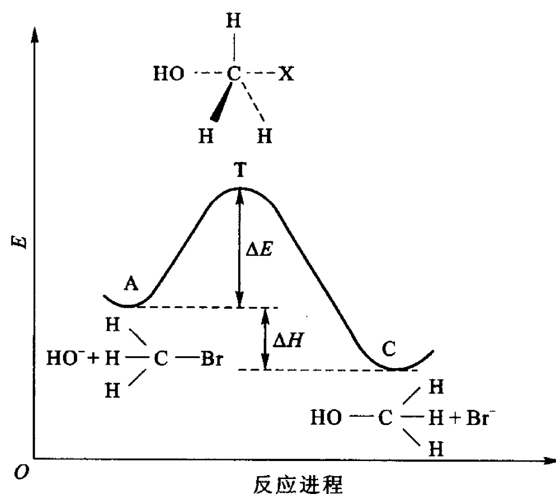


图3-2　溴甲烷水解能量变化图

从图3-3中可以看出反应物的总能量大于生成物的总能量，是放热反应。反应分两步进行，由于第一步过渡态能量高，所以它是决定反应速率的一步。由上述(8)知，$-d[(CH_3)_3CBr]/dt=k[(CH_3)_3CBr]$，反应是一级反应。

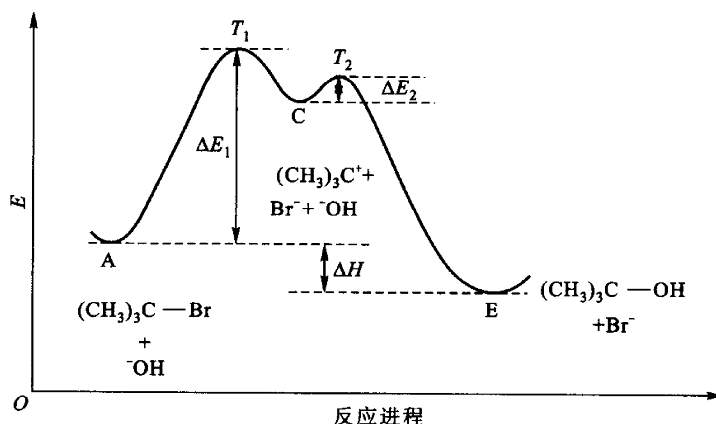


图3-3　溴化叔丁烷水解能量变化图

10. 飞秒光谱方法

飞秒光谱，一个使化学人感到兴奋不已的新学科领域。1999年诺贝尔化学奖授予了埃及出生的科学家Ahmed H Zewail，以表彰他应用飞秒光谱方法观测到分子中的原子在化学反应中如

何运动，为整个化学及其相关科学带来了一场革命。

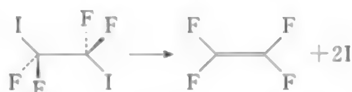
近年来，科学家发现了一种奇特的光——飞秒激光（飞秒 femtosecond，简写 fs）。飞秒激光是一种以脉冲形式运转的激光，持续时间非常短，只有几个飞秒，$1\ fs=1\times10^{-15}\ s$，它比利用电子学方法所获得的最短脉冲要短几千倍，是人类目前在实验条件下所能获得的最短脉冲的技术手段。

Zewail 小组是在实际的化学反应过程中，用飞秒光谱方法尽可能地给正好处于反应过渡态的分子摄像，其快的程度就像以铁钉生锈为基准的炸药爆炸速率。一般来说，反应分子中的原子完成一次振动的时间间隔为 10～100 fs。

首次成功是他们发现了从反应物到生成物过程中中间体的存在。为了理解反应过程中的机理，他们从相对稳定的分子或分子碎片（中间体）开始，利用飞秒光谱方法捕捉过渡态中的分子或分子碎片，使反应连续起来。

第一次实验是分解 $ICN \longrightarrow I+CN$，整个反应在 200 fs 内完成，在 I—C 键即将断裂的时候，Zewail 小组准确地“观察到”了过渡态。

通过对 $C_2I_2F_4 \longrightarrow C_2F_4+2I$ 的实验研究表明，两个 C—I 键是先后断裂的，而不是协同的。



在研究苯与双原子分子 I_2 的反应时，发现两个分子先相互靠近形成复杂的结合体，激光使一个电子从苯环发射到 I_2 分子上，形成了正负电荷，其中一个碘原子与苯环结合，同时 I_2 共价键断裂，另一个碘原子离开体系。整个反应只需 750 fs。



用飞秒光谱方法证明，环丁烷开环生成乙烯或乙烯闭环形成环丁烷过程中存在中间体，寿命为 700 fs，见图 3-4。

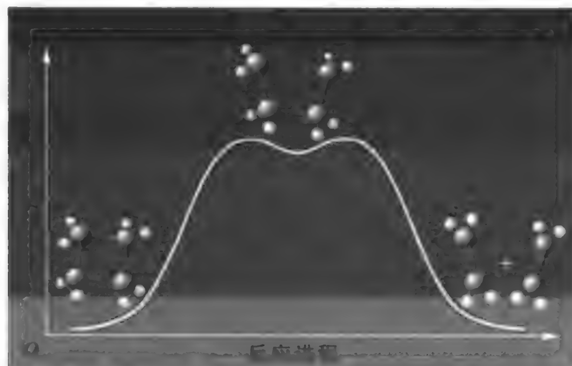
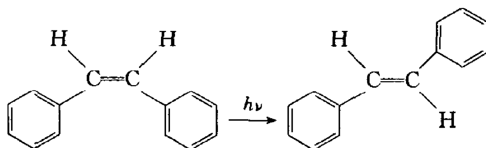


图 3-4 环丁烷开环生成乙烯或乙烯闭环形成环丁烷的能量变化

再一个利用飞秒光谱技术的典型反应是 Z、E 异构体的光异构化，在反应过程中，两个苯环彼此是同时旋转的。



另一个重要的生物学例子是利用飞秒光谱的方法可以解释为什么植物叶绿素分子能通过光合作用有效地进行能量转换。

飞秒光谱实验技术，可以让人们通过“慢动作”观察处于化学反应过程中的原子与分子的转变状态，通过计算，清楚地“看”到每一个转变的细节，从根本上改变了我们对化学反应过程的认识，是从反应动力学向反应动态学的研究的转变。

3.4 取代基效应

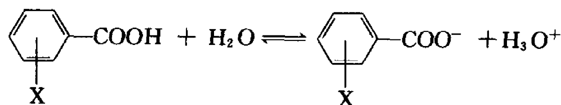
有机化合物的分子结构和反应性能的关系，是有机化学研究的主要课题之一，过去有不少人对分子结构与化学活性的关系做过定量处理，其中应用最广的是 Hammett 方程。

3.4.1 Hammett 方程

Hammett 方程是表示分子结构与化学活性之间的定量关系式之一。1937 年由 Hammett 首先提出。该方程在有机结构理论中有很重要的地位。

1. Hammett 方程表示式

Hammett 在研究苯甲酸和一系列对位或间位取代苯甲酸的解离常数和这些羧酸的酯的水解常数后，发现这类反应的热力学和动力学行为能用一个一般的关系式相关联，即所谓的 Hammett 方程：



上述反应方程式表明在芳香族化合物，特别是苯类化合物的反应中，若不含取代基的反应物的反应速率常数为 k_0，当引入取代基后，其反应速率常数为 k_X，则 k_X 与 k_0 之间有如下关系：

$$\lg k_X = \lg k_0 + \sigma\rho$$

式中，σ 是一个常数，代表取代基的电子效应(包括诱导效应、共轭效应和场效应)，它只与取代基的性质及其在苯环上的位置(如邻位、间位、对位)有关，称为取代基常数(取代基特性参数或取代基极性参数)，σ 为负值代表取代基的电子效应是给电子的，σ 为正值时则代表取代基的电子效应

是吸电子的；ρ 也为常数，其值取决于反应的性质和反应的条件，称为反应常数（反应特性常数）。

Hammett 方程的另一种表示形式是描述反应平衡常数的关系，即

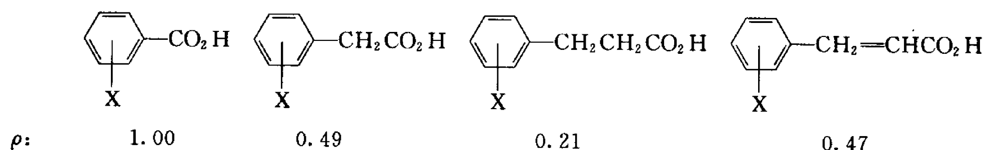
$$\lg K_X = \lg K_0 + \sigma\rho$$

式中，K_0 为不含取代基的反应物的平衡常数；K_X 为含取代基的反应物的平衡常数。规定氢的 σ 值为 0.00，苯甲酸和取代苯甲酸的水溶液在 25 ℃下电离反应的 ρ 为 1。

2. 反应常数，ρ

ρ 是反应的特征常数，也称为反应常数，是表征反应对取代基极性效应敏感度的一种量度，其数值随反应类型而变，与取代基 X 的性质无关。正的 ρ 值反映出吸电子取代基使反应速率加快，而给电子取代基使反应速率减慢。反之，吸电子基团使反应减慢时的反应出现负的 ρ 值。不管 ρ 值是正或负，它的绝对值越大，表明反应对取代基敏感性越大。通常其范围在 0±4 之间，Hammett 定义苯甲酸在 25 ℃水溶液中的电离反应为指定的参考标准反应，ρ 值是+1。根据过渡态理论，反应速率与过渡态的结构及电荷分布有关。ρ 值也反映了过渡态与基态相比电荷增加或减少的情况及反应对取代基电子效应的要求。正的 ρ 值表示反应中心在反应过程中有负电荷产生，苯甲酸乙酯碱性水解 ρ=2.50，反映出这一反应受取代基影响的程度比苯甲酸大，而且吸电子取代基会使反应速率加快。

除了温度影响外，ρ 值的大小还与所用溶剂有关，苯甲酸在乙醇中解离的 ρ 值为 1.96，这可解释为由于乙醇对羧酸负离子的溶剂化作用不如水，因此取代基对羧酸负离子的稳定性影响作用更大一点。此外，ρ 值也是各种因素综合传递电子能力效应的衡量，如下面几个化合物解离反应的 ρ 值：



ρ:　1.00　0.49　0.21　0.47

它表明电子效应在侧链传递中逐渐衰弱，且侧链中各官能团的影响也不一样。

表 3-1 列出了一些反应的反应常数（ρ）。

表 3-1　一些反应的 ρ 值(25 ℃)

反应	溶剂	ρ
$ArCO_2H \rightleftharpoons ArCO_2^- + H^+$	H_2O	1.00
$ArCO_2H \rightleftharpoons ArCO_2^- + H^+$	C_2H_5OH	1.57
$ArCH_2CO_2H \rightleftharpoons ArCH_2CO_2^- + H^+$	H_2O	0.49
$ArOH \rightleftharpoons ArO^- + H^+$	H_2O	2.26
$ArCO_2Et + OH^- \rightleftharpoons ArCO_2^- + EtOH$	85%$EtOH/H_2O$	2.50
$ArCO_2H + MeOH \rightleftharpoons ArCO_2Me + H_2O$	C_6H_6	−0.52
$ArNH_2 + PhCOCl \rightleftharpoons ArNHCOPh + HCl$	C_6H_6	−3.21

续表

反应	溶剂	ρ
$ArCOCl+PhNH_2 \rightleftharpoons ArCONHPh$	C_6H_6	1.18
$ArCMe_2Cl \rightleftharpoons ArC^+Me_2+Cl^-$	$90\% Me_2CO/H_2O$	−4.54
$ArCH_2Cl+H_2O \rightleftharpoons ArCH_2OH+HCl$	$50\% Me_2CO/H_2O$	−1.69
$Ar\overset{+}{N}H_3 \rightleftharpoons ArNH_2+H^+$	H_2O	3.19

3. 取代基常数,σ

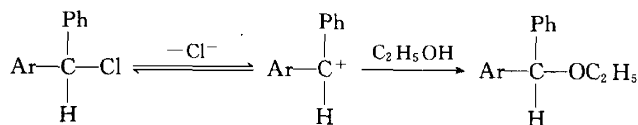
σ称为取代基常数,它取决于取代基的种类及其位置,而与反应类型及反应条件无关。由Hammett方程式可知,只要测定苯甲酸和取代苯甲酸在25 ℃水溶液中的电离常数就能得到某种程度的σ值,它定量地给出X在某位置时C—X键上由极性产生的诱导效应和场效应以及通过大π键体系传递的共轭效应的总量度。吸电子取代基能促进苯甲酸解离,它们的σ被定为正值。反之,σ为负值的都是给电子取代基。

同样的取代基其σ值随取代位置而异有时甚至符号也相反。例如,间和对羟基苯甲酸乙酯的碱性水解反应中,OH^-对酯羰基的进攻是决定反应速率的步骤,吸电子效应有利于此反应,并可稳定过渡态及带负电荷的中间体,故羟基的$\sigma_m=0.12$,反映出羟基在间位取代是吸电子的诱导作用。而它的$\sigma_p=-0.37$,这反映出对位羟基的吸电子诱导效应小于羟基给电子共轭效应,对位羟基不利于稳定过渡态和带负电荷的中间体,水解速率要比未取代的母体化合物慢。

σ值的大小常常可以用电子效应来解释,取代基Cl的$\sigma_m>\sigma_p$,是因为对位Cl的给电子共轭效应抵消了一部分诱导的吸电子效应。而NO_2的$\sigma_m<\sigma_p$,是因为对位的硝基诱导效应和共轭效应均是吸电子的,间位的硝基只有诱导效应是吸电子的,吸电子的共轭效应较小。间位的OMe取代基的吸电子诱导效应使σ具有正值,但对位的OMe给电子共轭效应远大于它的吸电子诱导效应,使σ成了负值。甲基的σ值是负的,这是因为"超共轭"作用大于甲基的吸电子的诱导效应。

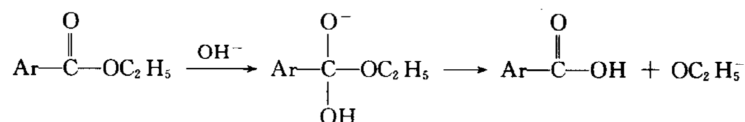
有了各种取代基的σ值后,通过Hammett方程就可以测出各种反应的ρ值。知道了一个反应的ρ值后,可以利用Hammett方程计算该反应的反应速率常数。然而它最主要的应用是可以提供有机化合物的物理性质和某一反应机理的有关信息,了解有关过渡态的结构及研究取代基对反应的影响。下面举几个例子来分析一下。

二芳基氯甲烷在乙醇中溶剂解反应的ρ值为−5.0,这说明给电子基有利于此反应,在反应中决定反应速率的步骤是正离子的机理历程。

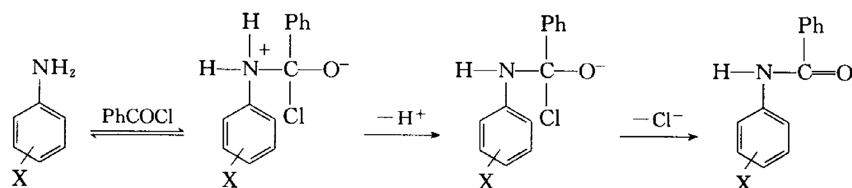


β-苯基溴乙烷在RO^-作用下发生的消除反应具有较高的ρ值为+2.1,说明其过渡态中存在较多碳负离子特性。

苯甲酸乙酯碱性水解也分为两步，ρ=2.50，这是两步反应中取代基综合效应的结果。从 ρ 值看，第一步是决定反应速率步骤，因第二步反应中苯环上的给电子基有利于 OEt^- 的离去，如果这一步是决定反应速率步骤的话，其 ρ 应为负值。



芳胺苯甲酰化反应的 ρ 值为−2.69，这表明苯胺氮原子上的一对电子进攻酰氧羰基是决定反应速率步骤，给电子基使氮正离子得到稳定，反应机理为



较小的 ρ 值常反映出可能涉及的一个自由基过程或很少电荷影响的过渡态结构，而 ρ 值的突然变化可能反映出取代基电子效应的变化影响到反应机理的变化。

苯胺与氯甲酸乙酯的反应在 Hammett 图上出现一个向上凹的折线(图 3-5)，取代基是吸电子基时 ρ=−1.6，而给电子基时的 ρ=−5.5。给电子取代基使—NH_2 亲核性增加，k_1 变大，k_2 为决定反应速率步骤，消除反应中心为正，给电子基有利于反应加速。而吸电子基使 k_1 成为决定反应速率步骤，—NH_2 在酯羰基上加成，反应中心为正。取代基的给(吸)电子性能使两步反应的决定反应速率步骤不同，但给电子基团总的趋势是使反应加速。

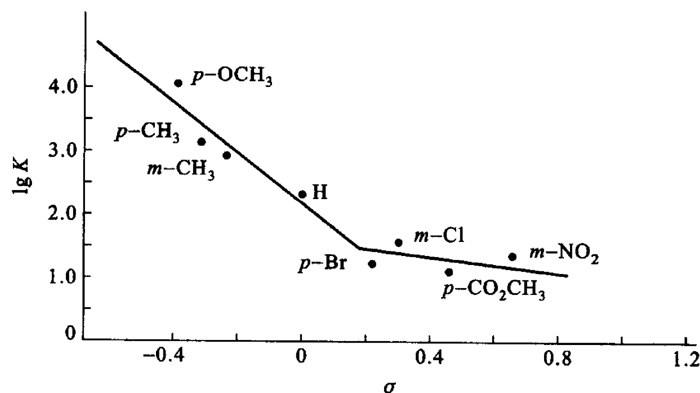
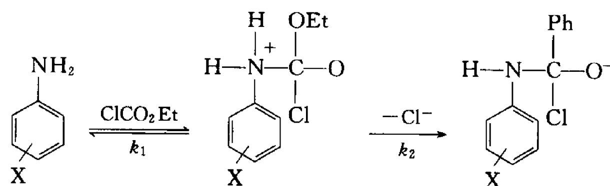
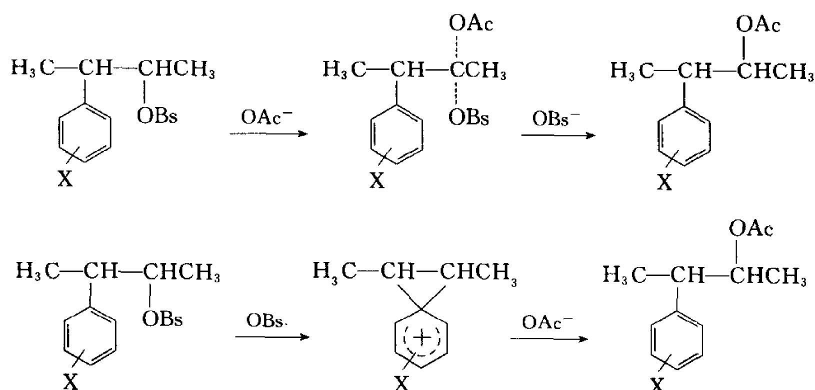


图 3-5 取代苯胺与氯甲酸乙酯反应的 Hammett 图



3-芳基-2-对溴苯磺酸丁酯在乙酸中进行溶剂解反应，在 Hammett 图上也会出现一个向

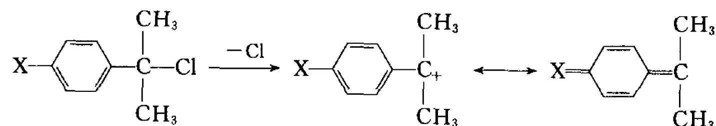
上凹的折线，—NO_2、—CF_3、m-Cl 等强吸电子基在一直线上，$\rho=-1.46$，表明反应被吸电子基团减速，推测反应为 S_N2 历程。因为对溴苯磺酸是一个较好的离去基团，随着它的离去 C—OAc 键逐渐生成，但离去速率更快一点，反映出吸电子基不利于反应。但当取代基变为给电子基团时，速率明显增加，但其 ρ 值与吸电子基团在一条线上，向上弯曲，这表明随着苯环上电子云密度的增加，苯环也具有一定亲核性，可与 OAc^- 竞争进攻形成环状苯桥正离子中间体，这是一步决定反应速率步骤，接着 OAc^- 进攻生成酸解产物，这一机理也受到其他实验结果的支持。



从上面这些例子可以看出，如果 ρ 受取代基的影响（或 σ 受反应的影响）发生变化时，会造成它的 Hammett 图是曲线而不是直线，取代基与反应中心的直接共轭会引起 σ 的变化，ρ 的改变常是由于反应机理或决定反应速率步骤的改变引起的，故而显示曲线的 Hammett 图往往能比正常的 Hammett 图提供更多的有关反应机理的信息，但反应机理的复杂性并不是产生偏差的唯一原因。

上面介绍的这些反应中，取代基都是位于侧链反应基团的间位或对位，反应体系中刚性的芳环不存在构象的变化，取代基与反应基团之间无空间作用，它们的吸或给电子效应是通过极化度较大的 π 体系传递的。当取代基位于邻位时，则由于较为靠近反应中心不仅有电子效应，还有复杂的空间效应影响，后者在各种不同的反应中程度各不相同；脂肪族化合物则由于构象变化的原因较为复杂，它们都不适用 Hammett 方程式。

对取代基效应的定量研究进一步发现，在取代基和反应中心有可能发生直接共轭作用的许多反应中，标准的 σ 值也不适用。这是因为在所研究的反应中极性效应和共轭效应的相对大小与标准反应苯甲酸酸解不一样，它们的共轭效应对取代基效应的贡献比标准反应的大，在苯甲酸的解离反应中取代基是没有共轭效应的。但下面的反应是存在共轭效应的：



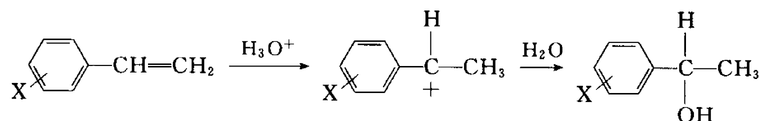
因此，如果这些与反应中心有直接共轭作用的对应取代基仍有取代苯甲酸电离定义的 σ 值，它们的数据点不会与原来一样，这就有必要建立另一套取代基常数 σ^+ 和 σ^- 。σ^+ 是给电子共轭效应较强的对位取代基如—OMe 等，而 σ^- 是吸电子共轭效应较强的对位取代基如—NO_2 等。σ^+ 是以上述反应在 25 ℃和 90%丙酮水溶液中为标准反应，σ^- 是以对硝基苯酚的电离为标准反应所

得的数值。一般只有那些给或吸电子共轭效应较强的取代基的σ^+或σ^-与σ值有差别，间位取代基因为没有共轭效应，σ值变化不大。表 3-2 列出常见取代基常数。

表 3-2 常见取代基常数值

取代基	NMe_2	NH_2	OH	OCH_3	CH_3	C_2H_5	C_6H_5	$SiMe_3$	H	
σ_p	−0.83	−0.66	−0.37	−0.27	−0.17	−0.15	−0.01	−0.07	0	
σ_m	−0.21	−0.16	0.12	0.12	−0.07	−0.01	0.06	−0.04	0	
σ_p^+	−1.7	−1.3	−0.92	−0.78		−0.31	−0.30	−0.18		
σ_m^+				0.05	−0.06					
取代基	F	Cl	Br	I	CO_2H	CO_2H	CN	NO_2	N^+Me_2	N_2^+
σ_p	0.06	0.23	0.23	0.18	0.45	0.50	0.56	0.78	0.82	1.9
σ_m	0.34	0.37	0.39	0.35	0.37	0.38	0.56	0.71	0.88	1.7
σ_p^+	−0.07	0.11	0.15	0.13				0.79		
σ_m^+	0.35	0.4	0.40	0.36				0.67		
σ_p^-					0.68	0.87	0.90	1.24		3.0

因此，当反应的σ值与 Hammett 方程不在一条直线上时，除机理原因和测量误差外，也很有可能是由于采用了不正确的σ值之故。而用另一套σ值可以获得较好的线性关系时，这就提醒我们过渡态中反应中心与取代基存在明显的共轭效应。如取代苯乙烯水合反应的$\rho=-3.58$，σ^+较好符合线性关系，这反映出水合是分步进行的而并非协同，因为前者的历程在苄基碳上有正电荷与苯环共轭。对位取代基通过共轭效应影响到这一中心。一般的动力学方程是难以将这两个过程区分开来的，因为它们都是二级反应。



3.4.2 Hammett 方程的应用

例 1 已知在 25 ℃水溶液中，肉桂酸电离反应的反应常数$\rho=+0.47$，电离常数$K_H=3.65\times 10^{-5}$，取代基的$\sigma_{p\text{-}NO_2}=0.78$，$\sigma_{m\text{-}Me}=-0.069$。求对硝基肉桂酸电离常数和间甲基肉桂酸电离常数。

解：对硝基肉桂酸电离常数和间甲基肉桂酸电离常数可由 Hammett 方程求之。

$$\lg(K_{p\text{-}NO_2}/K_H)=\rho\sigma_{p\text{-}NO_2}=0.47\times 0.78=0.37$$

则 $K_{p\text{-}NO_2}=8.49\times 10^{-5}$

$$\lg(K_{m\text{-}Me}/K_H)=\rho\sigma_{m\text{-}Me}=0.47\times(-0.069)=-0.032$$

则 $$K_{m\text{-Me}}=3.39\times10^{-5}$$

与肉桂酸相比，对硝基肉桂酸电离常数比肉桂酸电离常数增大了近 100 000 倍，间位甲基衍生物的电离常数略有减小。

例 2 已知苯甲酸乙酯水解时 $\rho=2.38$，$k_0=2\times10^{-4}$。求间硝基苯甲酸乙酯的反应速率常数 k_m 值。

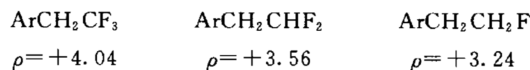
解：查表知：$\sigma_{m\text{-NO}_2}=0.71$，代入 Hammett 方程

$$\lg k_m/k_0=\sigma\quad\rho=0.71\times2.38$$

$$k_m/k_0=49,\quad k_m=98\times10^{-4}\,\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$$

思考题

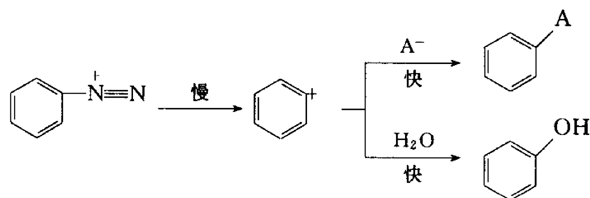
1. 在 1-芳基-2-氟代乙烷中，对于碱催化消去 HF 的反应，ρ 值随氟的增加而增加，为什么？



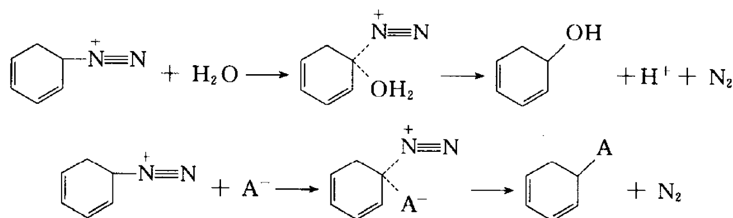
(Depuy C H, Schultz A L. J Org Chem. 1974, 39: 878.)

2. 重氮盐在亲核试剂 A^- 的水溶液中分解反应可能有如下两种历程，利用何种实验可以区别这两种历程。

历程 1：



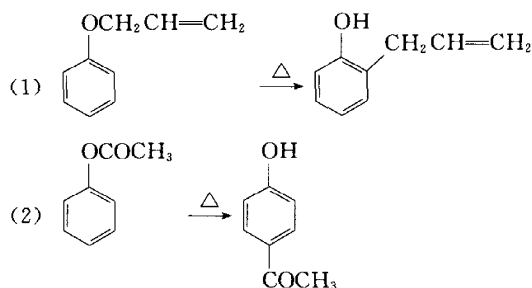
历程 2：



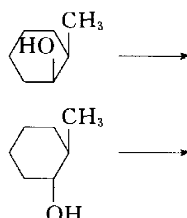
(Swain C G, Sheats J E. J Am Chem Soc. 1975, 97: 783.)

习　　题

1. 如何证明下列反应是发生分子内重排？



2. 如何证明下列反应是发生反式消除？



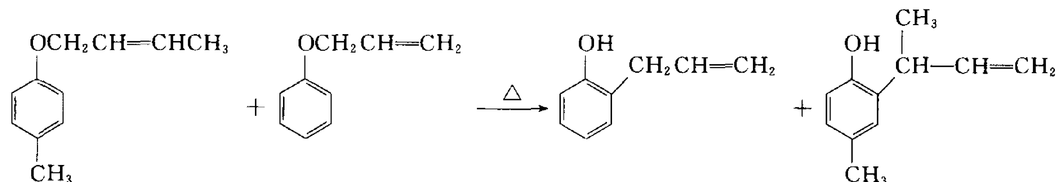
3. 已知对氯苯甲酸的 pK_a 为 3.98，苯甲酸的 pK_a 为 4.19，计算对氯苯甲酸的 σ 值。

4. 利用表 3-1 和表 3-2 计算对溴苄氯水解速率比对硝基苄氯水解速率快的倍数。

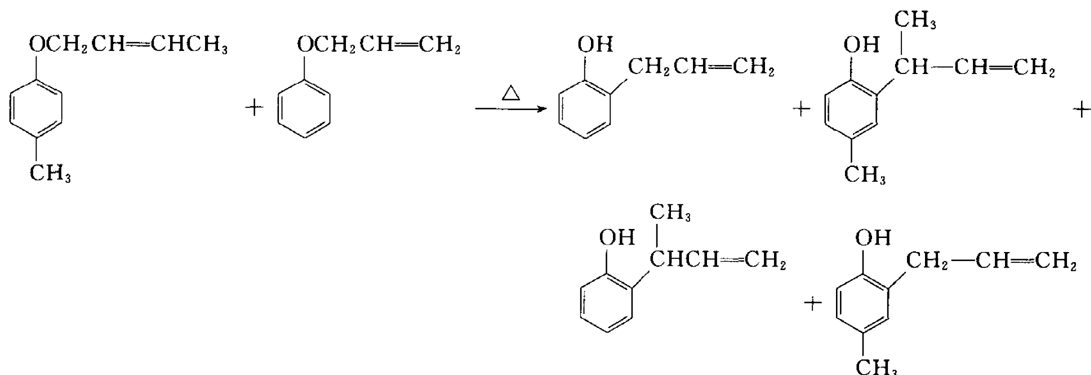
习题参考答案

1. 解：

（1）将两个结构类似的物质混在一起加热，检查生成产物的种类，如发生下列反应是分子内重排，即产物中检测到两种主要物质。

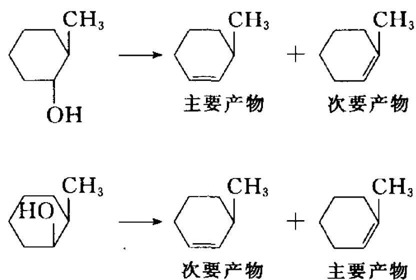


如产物中检测到四种主要物质，说明发生了分子间重排：



（2）采用同样的方法可以证明反应是发生在分子内部。

2. **解**：通过检测两种物质的产物，即可得到结果。



3. **解**：

$$\sigma=\lg\frac{K_{p\text{-Cl}}}{K_{\mathrm{H}}}=\lg K_{p\text{-Cl}}-\lg K_{\mathrm{H}}=0.21$$

（查表为 0.23）

4. **解**：查表知 $\rho=-1.69$，$\sigma(\mathrm{NO_2})=0.78$，$\sigma_{\mathrm{Br}}=0.23$，分别代入 Hammett 方程：

$$\lg\frac{K_{p\text{-Br}}}{K_H}=(-1.69)(0.23) \qquad \lg\frac{K_{p\text{-NO}_2}}{K_H}=(-1.69)(0.78)$$

$$\lg K_{p\text{-Br}}-\lg K_{\mathrm{H}}=-0.39 \qquad \lg K_{p\text{-NO}_2}-\lg K_{\mathrm{H}}=-1.32$$

$$\lg K_{\mathrm{H}}=\lg K_{p\text{-Br}}+0.39 \qquad \lg K_{\mathrm{H}}=\lg K_{p\text{-NO}_2}+1.32$$

$$\lg K_{p\text{-Br}}+0.39=\lg K_{p\text{-NO}_2}+1.32$$

$$\lg K_{p\text{-Br}}-\lg K_{p\text{-NO}_2}=0.93$$

$$\frac{K_{p\text{-Br}}}{K_{p\text{-NO}_2}}=8.5$$

第4章 氧化还原反应

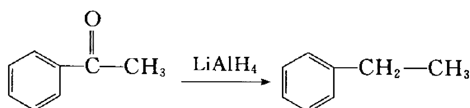
有机化合物中，用原子或元素周围电子云密度变化即电子对的偏移情况来描述氧化还原反应，常用氧化数来描述这一结果。当然，用元素周围电子云密度的变化来描述氧化还原反应也存在一些不足，主要是由于元素的电负性不同，一些元素的变化也引起电子云的偏移，但并不是氧化还原反应，如 ROH 形成 RCl 的反应等。但总的说来要比有机物获得氧或失去氢的反应称为氧化反应、有机物得到氢或失去氧的反应称为还原反应的传统概念进步了许多。

4.1 几种典型的反应历程

在有机氧化还原反应中，由于化学键的变化多种多样，氧化剂、还原剂的种类繁多，同一反应物，当采用不同的氧化剂或还原剂时，反应历程可能差别很大。目前，由于氧化还原反应还不像取代反应、加成反应、消除反应等那样可系统地归纳出一般的反应历程，所以本书在这里只能列出一些范围稍广的有代表性的几种反应。

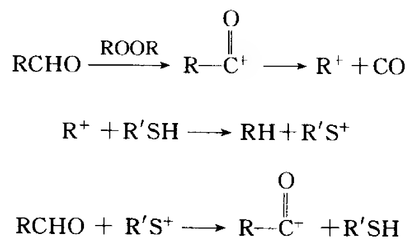
4.1.1 氢负离子转移历程

用 $LiAlH_4$、$LiAlH(OH)_3$、$NaBH_4$、$(BH_3)_2$ 还原有机化合物时，反应中发生了氢负离子的转移。例如，醛酮的还原反应：



4.1.2 氢原子转移历程

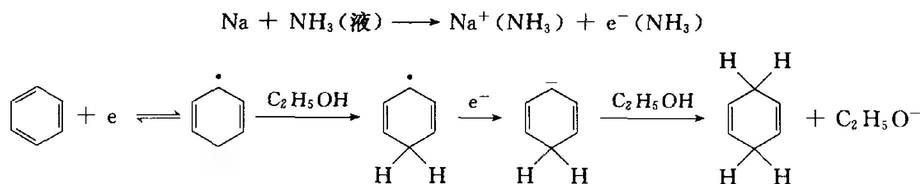
醛在硫醇溶液中及自由基存在下，发生脱羟基还原的反应，就发生了氢原子的转移，这里自由基引发剂是必要的，硫醇是氢原子给予体。



4.1.3 电子直接转移历程

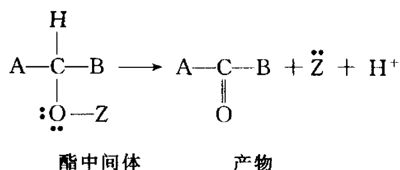
在有机氧化还原反应中，有时存在着电子直接转移的历程，自由基的氧化还原反应，负离子失去电子被氧化、正离子得到电子被还原的反应，电解氧化还原均属于这一历程。例如，Birch还原是一种电子直接转移过程。

$$Na + NH_3(液) \longrightarrow Na^+(NH_3) + e^-(NH_3)$$



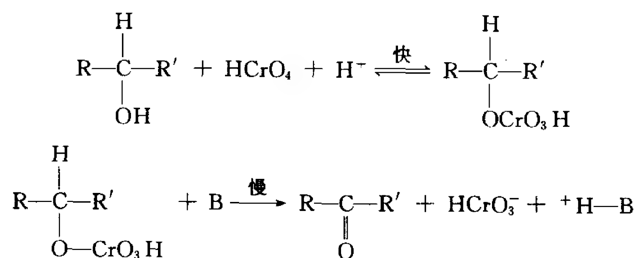
4.1.4 形成酯的中间体历程

很多有机物的氧化作用生成了酯的中间体，再由酯中间体进一步裂解生成氧化产物。这种酯中间体一般为无机酸酯。



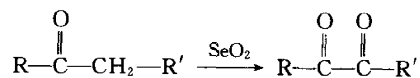
式中，Z 通常为 CrO_3H、MnO_3 等。

烯烃用高锰酸钾、四氧化锇氧化为邻位二醇，醇被铬酸氧化成醛酮，邻位二醇被高碘酸或四乙酸铅氧化成为醛酮，以及醛用高锰酸钾或重铬酸氧化成酸等都生成了酯中间体。现仅举伯醇被铬酸氧化成酮为例：

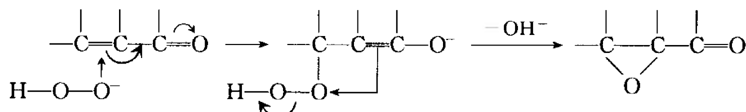


4.1.5 加成-消除反应历程

酮类化合物可被二氧化硒氧化成 α-二酮。



α,β-不饱和醛酮与碱性过氧化物反应时，其反应机理是经过加成-消除历程。

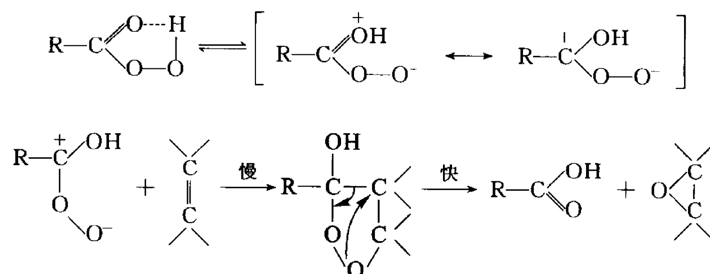


4.2 几种典型的氧化还原反应

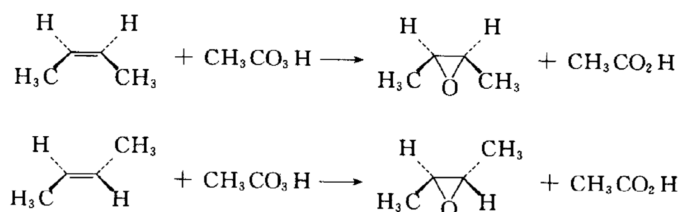
4.2.1 涉及立体化学的氧化还原反应

1. 烯烃的环氧化反应

实验室中常用有机过酸作环氧化试剂，如过氧乙酸、过氧苯甲酸、间氯过氧苯甲酸、三氟过氧乙酸等。烯烃与过氧酸形成环氧化物的反应机理如下：



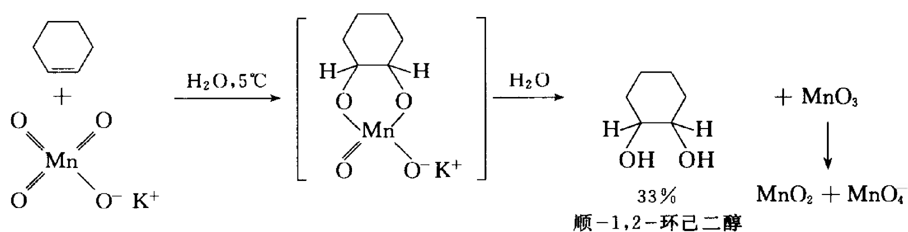
环氧化反应是顺式加成，环氧化物仍保留原来烯烃的构型：



环氧化反应是立体专一性的反应(stereospecific reaction)，所谓立体专一性的反应，是指立体化学上有差别的反应物，给出立体化学上相关的有差别的产物，如环氧化反应是立体专一的顺式加成反应。

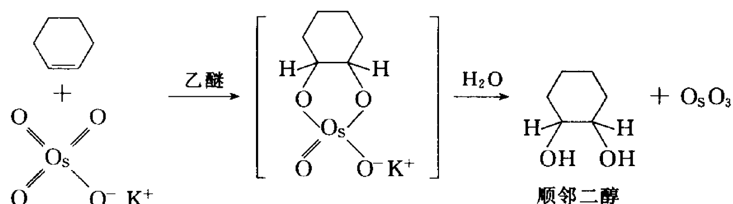
2. 烯烃与高锰酸钾、四氧化锇的反应

将高锰酸钾的稀水溶液滴加到烯烃中，在低温(～5 ℃)下反应，其结果得顺式加成的邻二醇。以环己烯为例说明：



高锰酸钾与环己烯顺式加成，得到环状中间体，此环状中间体很快水解得顺-1,2-环己二醇。

用四氧化锇(OsO_4)在非水溶剂如乙醚、四氢呋喃中也能将烯烃氧化成顺式加成的邻二醇：

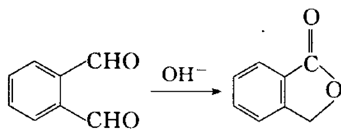


四氧化锇是一个很贵的试剂，较经济的方法是用 H_2O_2 及催化量的 OsO_4，先是 OsO_4 与烯烃反应，OsO_4 被还原为 OsO_3，OsO_3 与 H_2O_2 反应再产生 OsO_4，如此反复进行，直到反应完成。OsO_4 与烯烃反应，产率几乎是定量的，但毒性很大，一般用于很难得到的烯烃的氧化，并仅进行小量操作。

4.2.2 涉及重排的氧化还原反应

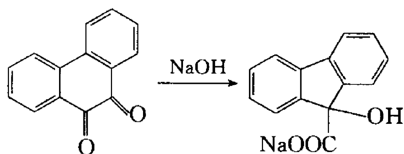
1. Cannizarro 反应

没有 α-氢原子的醛类在碱性介质中发生歧化，生成醇和酸的反应，称为 Cannizarro 反应。例如，邻二苯甲醛在碱的作用下，生成邻羟基苯甲酸盐，而后关环形成内酯。



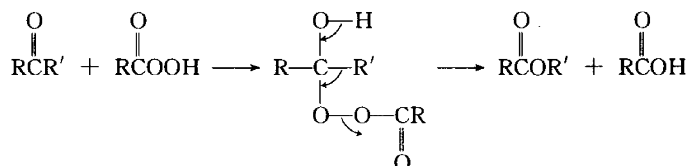
2. α-二酮重排

没有 α-氢原子的 α-二酮类在碱性介质中发生歧化重排，生成醇和酸的反应，称为 α-二酮重排反应。例如，菲二酮重排：

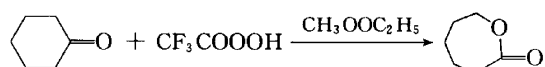


3. Villiger 氧化

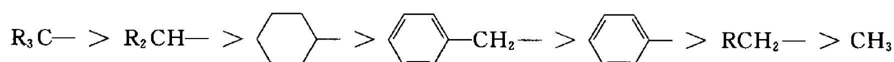
氧化剂可使酮插入一个氧成酯，这个反应称为 Villiger 反应。反应过程如下：



三氟过氧乙酸是最好的氧化剂，这类氧化剂的特点是反应速率快，产率高。此氧化剂经常用于由环酮合成内酯的反应，内酯是分子内的羧基和羟基进行酯化失水的产物。例如：



对于不对称酮，羰基两旁基团不同，两个基团均可迁移，基团迁移能力的顺序是：

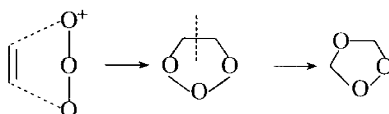


如迁移基团是手性碳原子，其构型保持不变。

4.2.3 特殊的氧化还原反应

1. 烯烃臭氧化反应

烯烃在惰性溶剂如 CCl_4 中、低温下通入臭氧，可发生加成反应，生成臭氧化物，经进一步处理，分解成醛、酮或醛、酮混合物，总的结果是烯烃的双键被氧化裂解。臭氧与烯烃首先发生环加成反应，其过程如下：



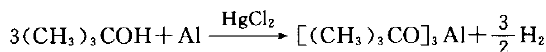
如用水或酸分解，得到两个羰基化合物及 H_2O_2，如有—CHO，则一部分被 H_2O_2 氧化为酸，得醛、酸混合物，为避免醛被氧化，在用水或酸分解时常加入 Zn，使 H_2O_2 与 Zn 结合成 $Zn(OH)_2$；也可以用二甲硫醚(CH_3SCH_3)形成二甲亚砜(CH_3SOCH_3)。

2. Oppenauer 氧化

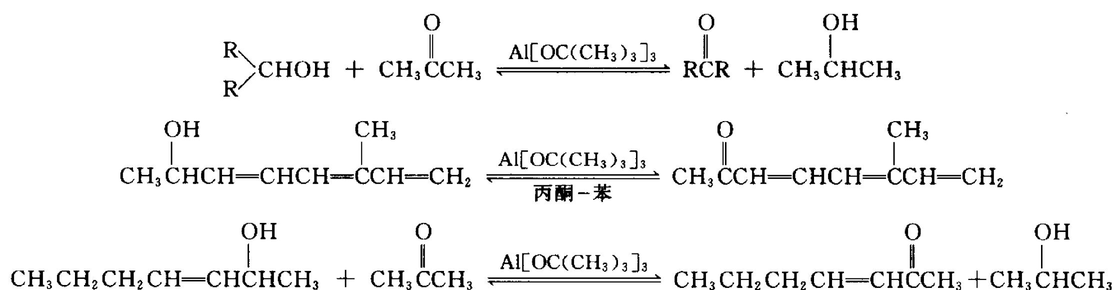
选择性氧化醇的方法叫做 Oppenauer 氧化法，即在碱如三级丁醇铝或异丙醇铝的存在下，二级醇和丙酮(或甲乙酮、环己酮)反应，有时需加入苯或甲苯作溶剂，醇把两个氢原子转移给丙酮，醇变成酮，丙酮被还原成异丙醇。该反应的特点是，只在醇和酮之间发生氢原子的转移，而不

涉及分子的其他部分。所以在分子中含有碳-碳双键或其他对酸不稳定的基团时，利用这一法较为适宜。

醇铝可用下法制备：

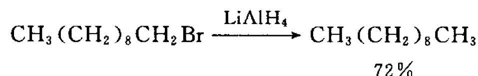


反应举例如下：



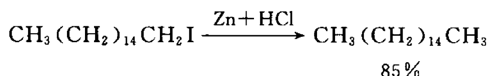
3. 卤代烷的还原

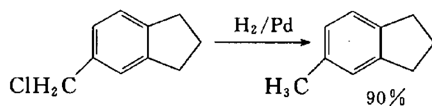
卤代烷中卤素可以被氢还原为烷烃，还原试剂很多，目前使用较为普遍的是氢化锂铝($LiAlH_4$)，它是个很强的还原剂，所有类型的卤代烃包括乙烯型卤代烷均可被还原，还原反应一般在乙醚或四氢呋喃(THF)等溶剂中进行：



氢化锂铝($LiAlH_4$)中的氢负离子(H^-)以游离或不完全游离的方式作为亲核试剂进攻卤代烷中的烷基，卤离子作为离去基团，一级卤代烷反应性能较好，所得产物构型转化，因此认为按S_N2机理反应。二级卤代烃也可用此法还原，三级卤代烷易发生消除反应，不适用此法。

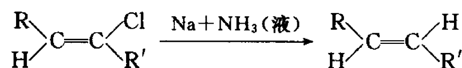
使用其他还原剂如锌和盐酸、氢碘酸或采用催化氢解等方法均可将卤代烷还原。例如：





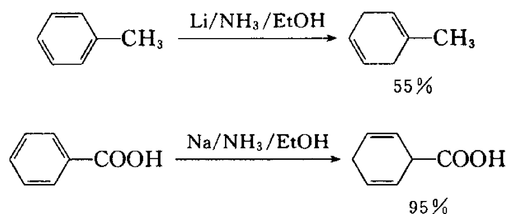
用催化氢化法使碳原子与杂原子(O,N,X等)之间的键断裂，称为氢解。苄位的碳原子与杂原子之间的键，很易氢解。

钠与液氨可还原卤代烷，对于双键碳原子上的卤原子，还原后双键的构型保持不变。例如：

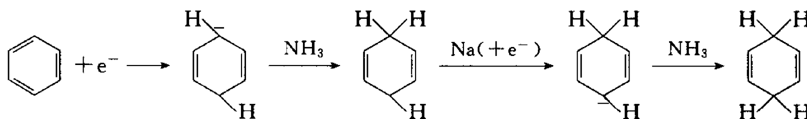


4. Birch 还原

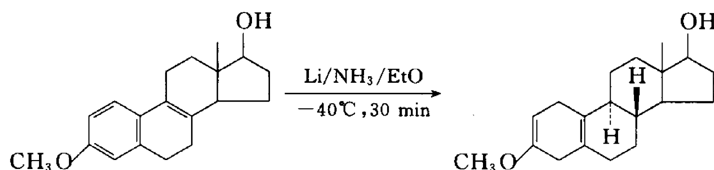
芳香化合物在液氨中用钠(锂或钾)还原生成非共轭二烯的反应，称为 Birch 还原。一元取代苯，若取代基为给电子基化合物，生成1-取代-1,4-环己二烯；若取代基为吸电子基，则生成1-取代-2,5-环己二烯。



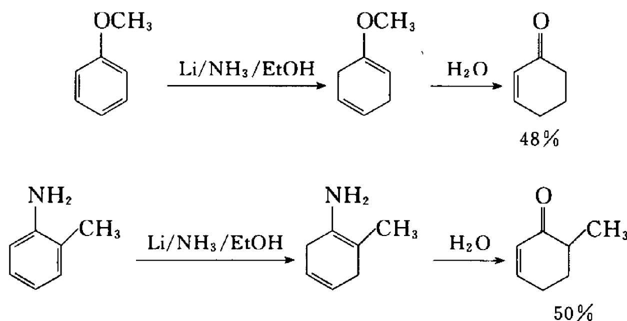
Birch 反应历程为电子转移类型，当环上具有吸电子基时，能加速反应，具有给电子基时，则阻碍反应进行：



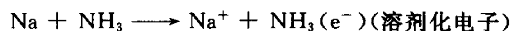
例如，长效避孕药18-甲基炔诺酮中间体的制备：



苯甲醚和苯胺的 Birch 反应特别具有合成价值，因为它们的二氢化合物能迅速水解成环己酮衍生物。



Birch 还原的反应机理如下：



$$Na + NH_3 \longrightarrow Na^+ + NH_3(e^-)\text{(溶剂化电子)}$$

$$\text{C}_6\text{H}_6 \xrightarrow{NH_3(e^-)} [\,\text{(I)}\,] \xrightarrow[CH_3O^-]{CH_3OH} \text{(II)} \xrightarrow{NH_3(e^-)} \text{(III)} \xrightarrow{CH_3OH} \text{(IV)}$$

首先是钠和液氨作用生成溶剂化电子，此时体系为一蓝色溶液。然后，苯环得到一个电子生成(Ⅰ)，(Ⅰ)仍是环状共轭体系，但有一个单电子处在反键轨道上，因此不稳定而易被质子化，即从甲醇中夺取一个质子生成(Ⅱ)。(Ⅱ)再取得一个溶剂化电子转变成(Ⅲ)，(Ⅲ)是一个强碱，可以再从甲醇中夺取一个质子生成 1,4－环己二烯。

若取代基上有与苯环共轭的双键，Birch 还原首先发生在共轭双键处：

$$C_6H_5C(CH_3){=}CH_2 \xrightarrow[ROH]{Na,液\ NH_3} C_6H_5CH(CH_3)_2 \xrightarrow[ROH]{Na,液\ NH_3} CH(CH_3)_2\text{-环己二烯}\quad 90\%$$

不与苯环共轭的双键不能发生 Birch 还原。

$$C_6H_5CH_2{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[ROH]{Na,液\ NH_3} CH_2{-}CH{=}CH_2\text{-环己二烯}$$

Birch 还原反应与苯环的催化氢化不同，它可使芳环部分还原生成环己二烯或环己烯类化合物，因此 Birch 还原有它独到之处，在合成上十分有用。

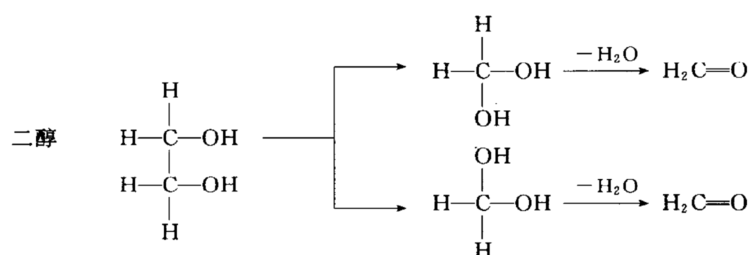
5. HIO_4 氧化

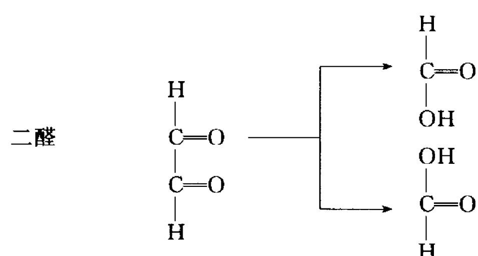
具有 1,2－二醇(也称 α－二醇)结构的多元醇(如乙二醇、丙三醇等)，可被高碘酸氧化，连有羟基的两个邻接碳原子之间发生碳－碳键断裂。

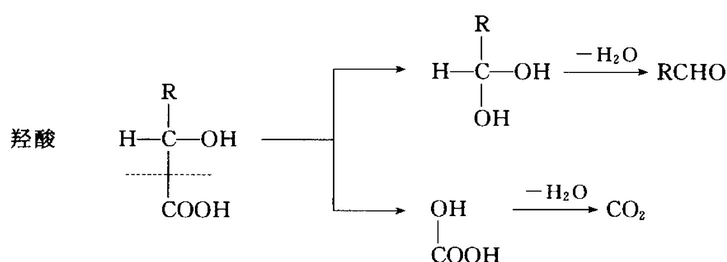
$$\underset{OH}{CH_2}{-}\underset{OH}{CH_2} \xrightarrow[H_2SO_4]{KIO_4} 2CH_2O$$

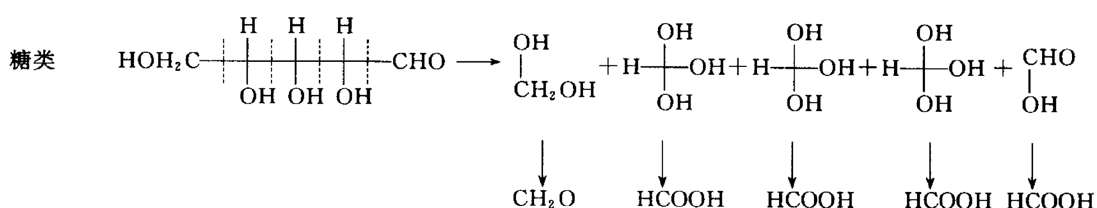
$$CH_3\underset{OH}{CH}{-}\underset{OH}{C}(CH_3)_2 \xrightarrow[H_2SO_4]{KIO_4} CH_3CHO + CH_3COCH_3$$

β－二醇(1,3－diol)和 γ－二醇(1,4－diol)则不发生反应。此反应常被用来检测分子中是否含有 α－二醇结构单元。反应是定量进行的，可从消耗高碘酸的量来推测反应物的结构(可用碘量法来进行测定)。反应结果相当于在断键中间加一个 OH。实际上，二酮、二醛、二酸、α－羟基酮、α－羟基醛、α－羟基酸均可发生类似的反应。例如：



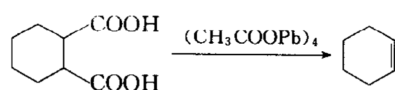






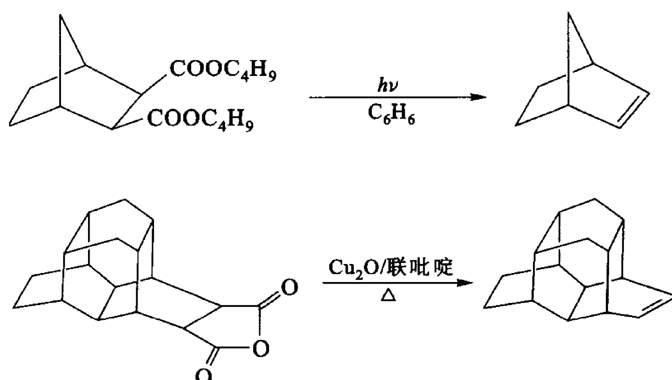
6. 邻二羧酸氧化脱羧

邻二羧酸在四乙酸铅的作用下，脱羧形成烯烃。



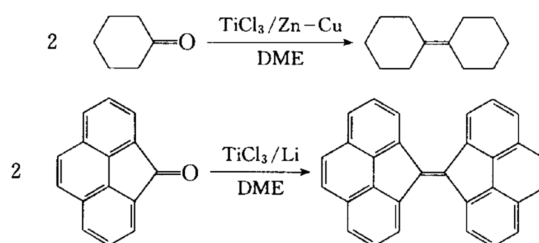
邻二酯或酸酐在光照或加热时也可发生脱酯或脱酐的反应生成烯烃[①]：

① 参考：黄宪，王彦广，陈振初．新编有机化学．北京：化学工业出版社，2003：59。



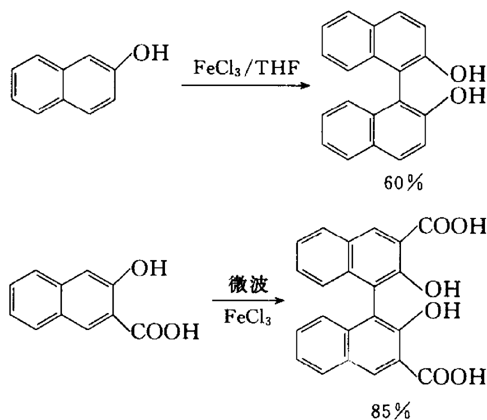
7. 羰基化合物的还原偶合反应

羰基化合物在金属或低价金属化合物存在下，发生还原偶合反应生成烯烃：①



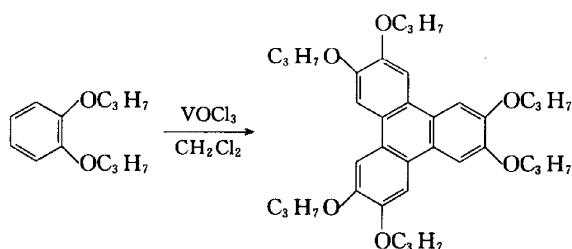
8. 芳烃的氧化偶联反应

芳香酚类在氧化剂三氯化铁的作用下，可在其 α 位发生偶联反应：

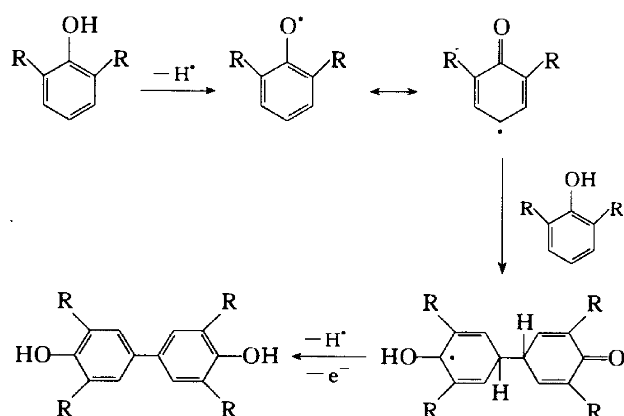


1999 年 Kumar 使用 $VOCl_3$ 作为氧化偶联剂，合成了苯并[1]菲。这是一个三偶联的例子：

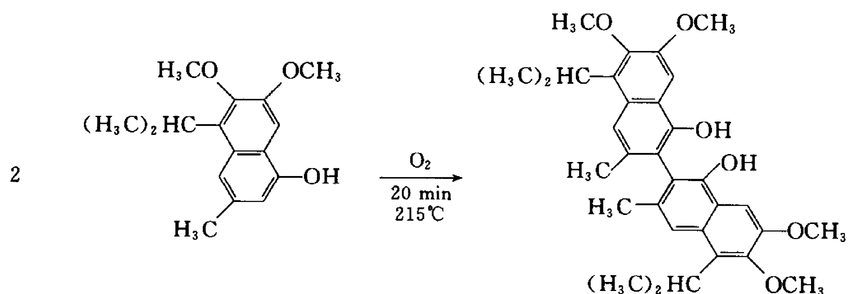
① 参考：黄宪，王彦广，陈振初．新编有机化学．北京：化学工业出版社，2003：65。



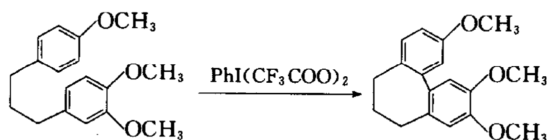
反应机理如下：



1996 年 Wulff 发现，在空气中采用封管加热，也可以完成氧化偶联反应：

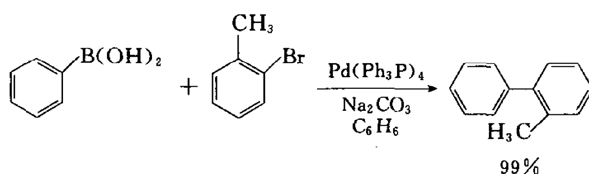


氧化偶联反应也可以发生在分子内部。例如：

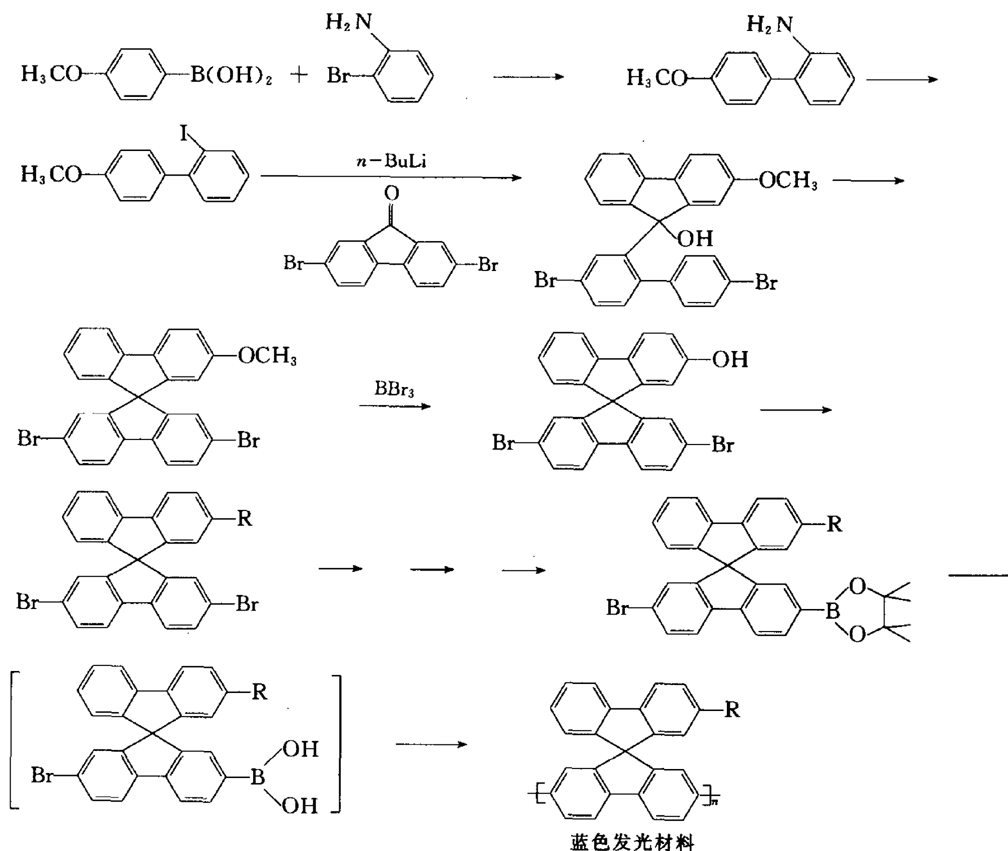


9. 苯硼酸与芳卤的偶联反应

苯硼酸与芳香卤代烃的偶联反应几乎是定量完成的。

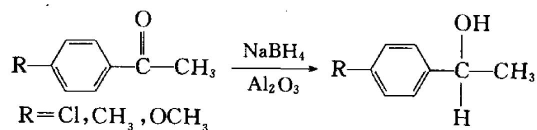


这个反应在复杂的化合物的合成中经常使用。例如，在下列电致发光材料的合成中第一步和最后聚合一步均用到了此反应①。



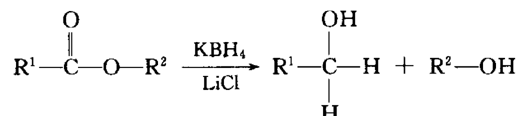
10. 无溶剂微波促进的氧化还原反应

用 $NaBH_4-Al_2O_3$ 还原体系，在微波促进下反应 1 min 左右，可以顺利地将羰基还原成醇，反应快，没有副反应。

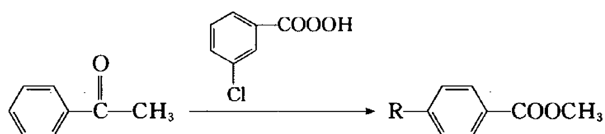


① 参考：韦斯帕 H R，范洛门 G R E，西皮多 V K. 中国发明专利，1062530A 1992。

用 KBH_4-LiCl 还原体系，在微波促进下反应 10 min 左右，可以顺利地将酯基还原成醇，反应快，没有副反应。

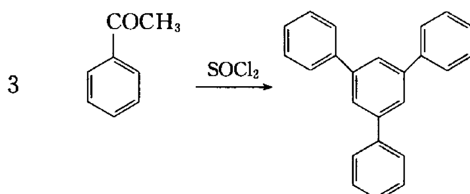


无溶剂微波促进下，过氧化苯甲酸将酮氧化为酯的反应效果也很好。

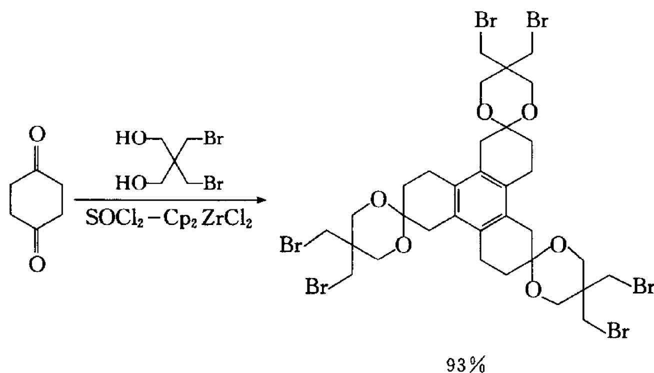


11. 酮的芳构化反应

将苯乙酮在 $SOCl_2$ 或 $SiCl_4$ 作用下，可生成较高产率的缩合产物：

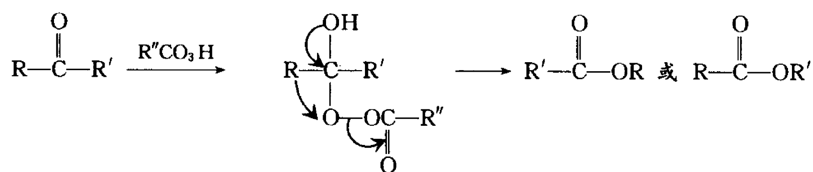


我们利用 $Cp_2ZrCl_2/SOCl_2$ 为催化剂，由 1,4-环己二酮采用一步合成法制得了 1,3,4,5,7,8,9,11,12-九氢化苯并[l]菲-2,6,10-三酮缩-三(2,2-二溴甲基-1,3-丙二醇)。

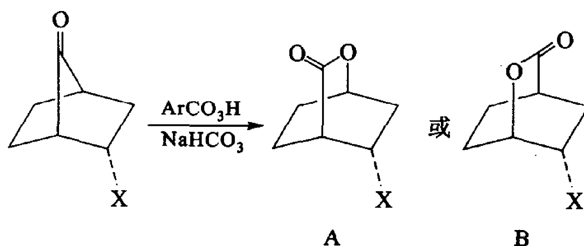


思考题

1. 三乙酰基苯在 $SOCl_2$ 存在下的芳构化反应已完成，试写出芳构化产物的结构式。
2. Baeyer-Villiger 氧化反应可将酮氧化成内酯，其历程如下：



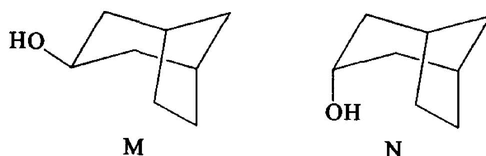
对于内型取代的二环[2.2.1]-7-庚酮其氧化产物的比例与取代基的性质有关，试对下面的实验结果做出合理解释。



X	A : B
CN	100 : 0
OCH_3	77 : 23
C_6H_5	51 : 49
$p-NO_2C_6H_4$	75 : 25
$p-FC_6H_4$	52 : 48
$p-CH_3OC_6H_4$	39 : 61

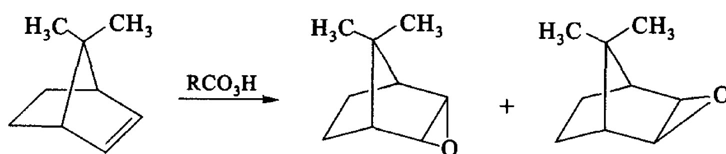
(Mehta G and Mohal N. J Chem Soc. Perkin Trans 1 1998;505.)

3. 下面哪个化合物的羟基先被氧化？



(Müller P and Perlberger J C. J Am Chem Soc. 1976 103;8407.)

4. 下面化合物哪个是主要产物。



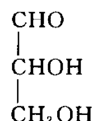
(Brown H C, Kawakami J H and Ikegami S. J Am Chem Soc. 1970,92;6914.)

习 题

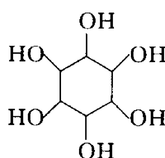
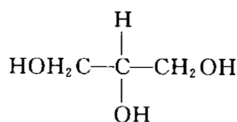
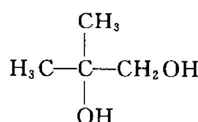
1. 分析下列物质均可先用 $K_2Cr_2O_7-H_2SO_4$ 氧化，然后用碘量法滴定的方法测定，不用配平方程式，直接写

出用 $Na_2S_2O_3$ 滴定时滴定剂与被测物的摩尔比。

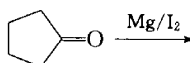


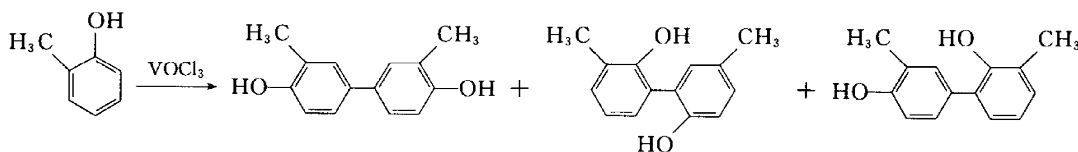
2. 分析下列物质均可先用 $KIO_4-H_2SO_4$ 氧化，然后用碘量法滴定的方法测定，不用配平方程式，直接写出用 $Na_2S_2O_3$ 滴定时滴定剂与被测物的摩尔比。

3. 写出反应过程：



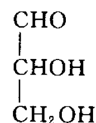
4. 写出反应机理：



习题参考答案

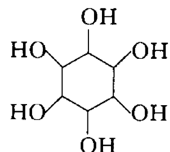
1. 解：采用 $K_2Cr_2O_7-H_2SO_4$ 氧化最后的产物均是 CO_2 和 H_2O，由于 $Na_2S_2O_3$ 在反应中的氧化数变化为1，所以他们之间的摩尔比就是被测物的氧化数变化值。

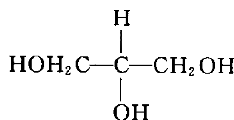
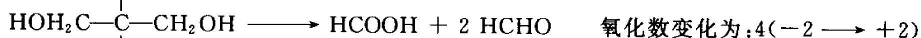


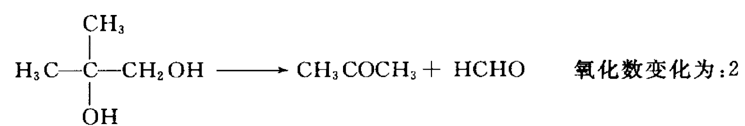



摩尔比：　6　　12　　10　　12

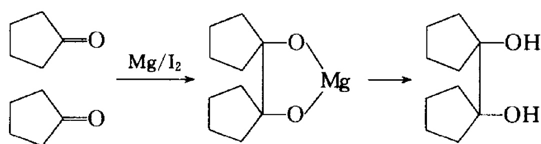
2. 解：采用 $KIO_4-H_2SO_4$ 氧化最后产物均是醛或酮，由于 $Na_2S_2O_3$ 在反应中的氧化数变化为 1，所以他们之间的摩尔比就是被测物的氧化数变化值。



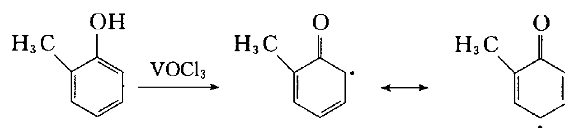






3. 解:



4. 解:



生成的自由基相互偶联而形成产物。

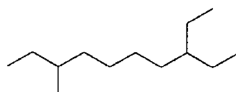
第5章　复杂有机化合物的命名和NMR谱

5.1　复杂有机化合物的命名

正确使用中国化学会(Chinese Chemical Society,CCS)和国际纯粹与应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry,IUPAC)命名法命名复杂有机化合物的名称是查阅文献资料必备的基础知识,但在基础课程教科书中涉及较少,为了使学生很好地掌握这部分重要知识,特在此对复杂化合物的名称加以叙述。

5.1.1　IUPAC命名和系统命名

系统命名(亦称CCS命名)和IUPAC命名既有联系又有区别。其区别在于IUPAC命名时,取代基是按字母顺序排序,而系统命名是根据我国具体情况制定的命名原则,即按基团顺序大小排序。例如:



IUPAC命名为:3-ethyl-8-methyl decane;而系统命名为:3-甲基-8-乙基癸烷。

5.1.2　多环烃的命名

含有两个以上碳环的化合物称为多环烃。多环烃可分为桥环化合物和螺环化合物。

1. 桥环化合物的命名

有两个共用碳原子的双环称为桥环化合物。三环及其以上的多环是先将它拆成两个尽量大的二环,然后按二环命名,再将多环之间相连的原子连接上,桥之间相隔的碳原子数用阿拉伯数字标出,连接的位置用上角标,中间用逗号隔开。桥环化合物的命名可按下列步骤进行:

(1) 确定环的个数　确定多环环的个数已有许多报道,但最实用的还是断键法,即将桥环烃变为链状化合物时,要断裂的碳链次数,如断两次的桥环烃称为“二环”(biscyclo),断三次的称为三环(tricyclo)。使用计算机的ChemDraw软件就显得极为方便。例如,立方烷,先画出立方烷的结构,用“橡皮”操作依次去掉一键,直到成为链状烃E,如图5-1。因断了五个键,所以为五环。无论用其他什么方法确定立方烷环的个数,在命名时均要通过断键将多环先变成尽量大的二环烃C。

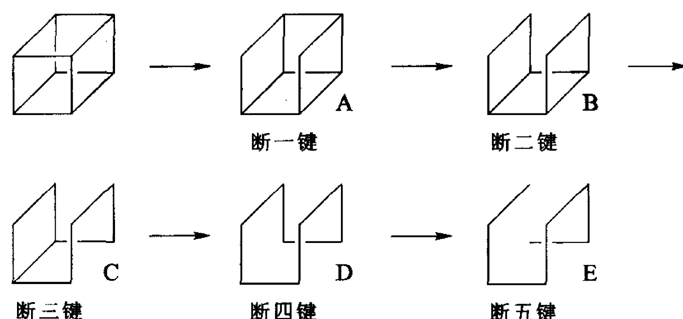
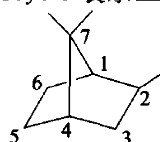
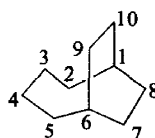


图5-1　立方烷断键顺序

(2) 二环化合物的命名　从桥头碳原子开始编号，先大环后小环再桥，其他原则同烷烃，称为二环[a. b. c]某烷，a代表不含桥头碳的大环碳原子数；b代表不含桥头碳的小环碳原子数；c代表桥上的碳原子数(如桥上无碳原子时用0表示)；a. b. c之间用圆点隔开，环碳总数称为某烷。英文命名用dicyclo或biscyclo表示二环。例如：

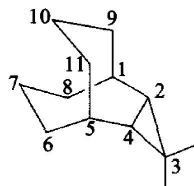


2,7,7-三甲基二环[2.2.1]庚烷



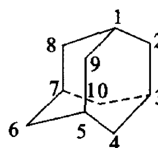
二环[4.2.2]癸烷

(3) 多桥环烃的命名　三环以上的烃类是以二环为基础命名的，即先将多环通过断键法变成二环(使产生的环尽量大)，再将原断裂的键按桥碳原子由多至少排列，并在其右上角标出桥键的位置，之间用逗号隔开。例如：



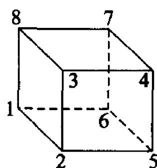
3,3-dimethyltricyclo[3.3.3.$0^{2,4}$]undecane

3,3-二甲基三环[3.3.3.$0^{2,4}$]十一烷



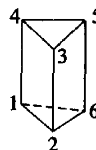
tricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decane

三环[3.3.1.$1^{3,7}$]癸烷



pentacyclo[4.2.0.$0^{2,5}$.$0^{3,8}$.$0^{4,7}$]octane

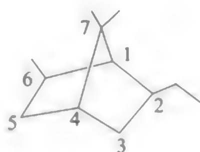
五环[4.2.0.$0^{2,5}$.$0^{3,8}$.$0^{4,7}$]辛烷



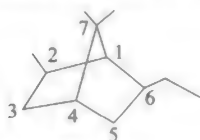
tetracyclo[2.2.0.$0^{2,6}$.$0^{3,5}$]hexane

四环[2.2.0.$0^{2,6}$.$0^{3,5}$]己烷

在命名时要注意：表示桥上碳原子的个数时用[　]，[　]内的数字用圆点相隔，而不是逗号；而[　]内的上角标数字要用逗号相隔，表示碳原子的位置，而不是圆点。系统命名与IUPAC命名的主要区别是取代基的编号和排列的顺序有时不同。例如：



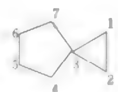
2-ethyl-6,7,7-trimethyl biscyclo[2.2.1]heptane (IUPAC)



2,7,7-三甲基-6-乙基二环[2.2.1]庚烷 (CCS)

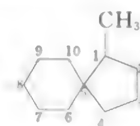
2. 螺环烃的命名

两环共用一个碳原子的二环称为螺环化合物，共用的碳原子称为螺原子。根据环中所含螺原子的个数用螺、二螺、三螺等作词头。单螺环化合物从小环一端与螺原子相邻的碳原子开始编号，经螺原子编到大环，其命名为螺[a.b]某烷。英文用 spiro 表示螺。例如：



螺[2.4]庚烷

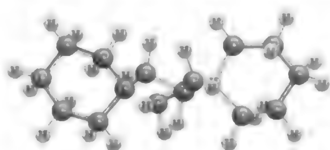
spiro[2.4]heptane

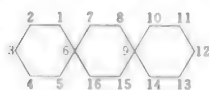


1-甲基螺[4.5]癸烷

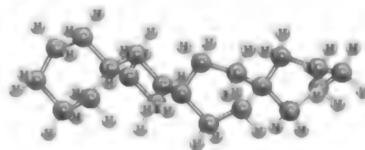
1-methylspiro[4.5]decane

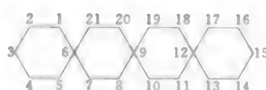
多螺环从较小的端环与螺原子相邻的碳原子开始编号，顺次编完，尽量给螺原子以最小编号。在方括号内沿着整个环的编号顺序用阿拉伯数字标明各螺原子之间所隔碳原子数，数字之间用圆点相隔。例如：





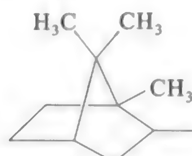
二螺[5.2.5.2]十六烷





三螺[5.2.2.5.2.2]二十一烷

多环基的命名要先按桥环或螺环编号，同时使取代基的号数最小。例如：



1,7,7-三甲基二环[2.2.1]-2-庚基

1,7,7-trimethylbiscyclo[2.2.1]-2-heptyl

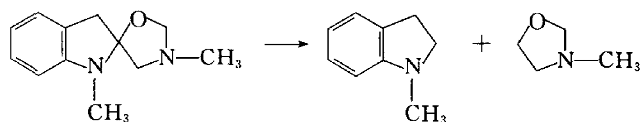


7-甲基螺[4.4]-1-壬基

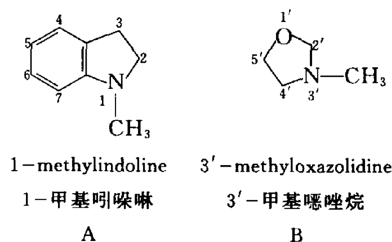
7-methylsprio[4.4]-1-nonyl

对于复杂螺环化合物也可采用下列方法命名：

(1) 将螺环化合物从螺原子处分开，形成两个单环。例如：



(2) 将单环标号(其中一个环要用撇，以示区别)并命名。例如：

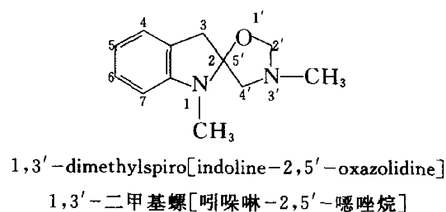


1-methylindoline 3′-methyloxazolidine

1-甲基吲哚啉 3′-甲基噁唑烷

A B

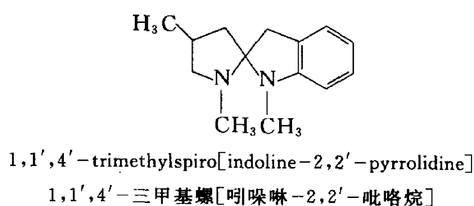
(3) 将两环从螺原子处相接，使螺原子重合，并写成"取代基螺[A-a,b-B]"形式。其中a,b分别代表在各自的环中螺原子所处的位置。



1,3′-dimethylspiro[indoline-2,5′-oxazolidine]

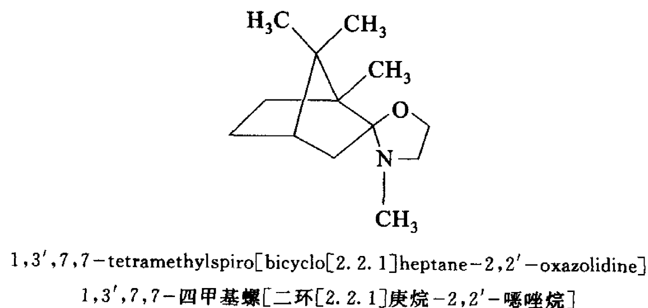
1,3′-二甲基螺[吲哚啉-2,5′-噁唑烷]

例如：



1,1′,4′-trimethylspiro[indoline-2,2′-pyrrolidine]

1,1′,4′-三甲基螺[吲哚啉-2,2′-吡咯烷]



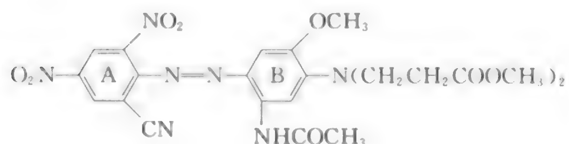
1,3′,7,7-tetramethylspiro[bicyclo[2.2.1]heptane-2,2′-oxazolidine]

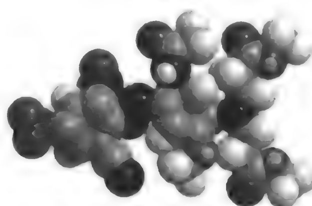
1,3′,7,7-四甲基螺[二环[2.2.1]庚烷-2,2′-噁唑烷]

5.1.3 其他类化合物的命名

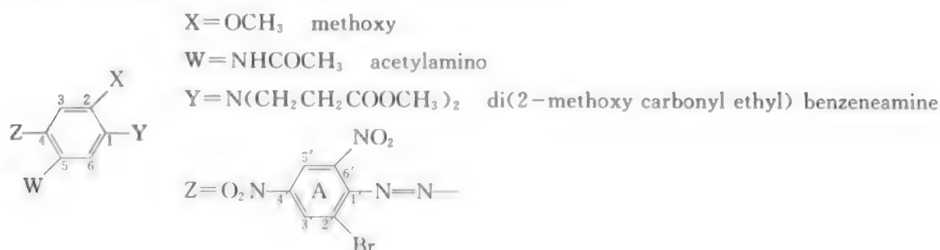
1. 偶氮染料的命名

对于复杂的化合物可采用换元法来命名。例如：



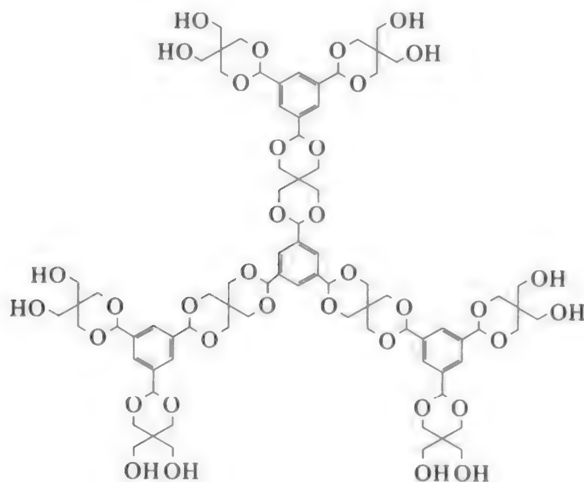


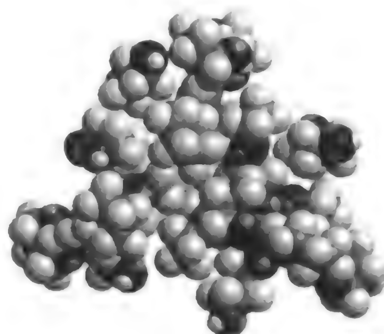
可将之看成是B的四取代物，命名时将苯胺作为母体，即



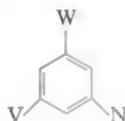
将A也看成四取代物，称为苯偶氮基(azo phenyl)，将它们组合在一起，该化合物称为5-acetylamino-2-methoxy-4-(2′-bromo-4′,6′-dinitro azo phenyl)di(2-methoxy carbonyl ethyl) benzeneamine。

2. 树形化合物的命名

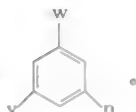




同理，上面的树形化合物可被看成为苯的三取代物，即



而 W、N、V 又可看成是三取代的苯基



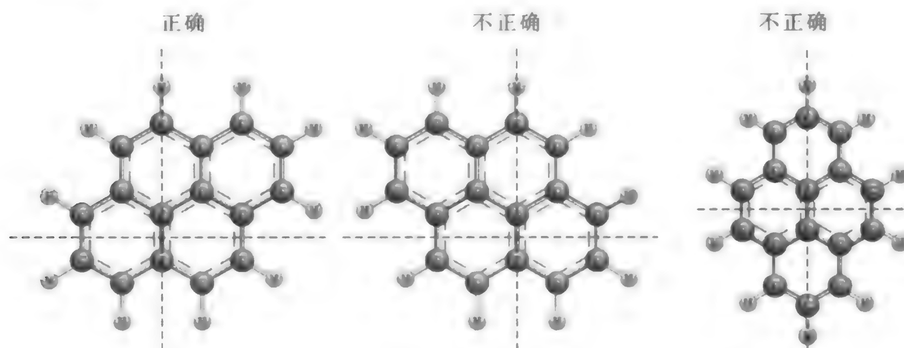
。

该树形化合物命名为

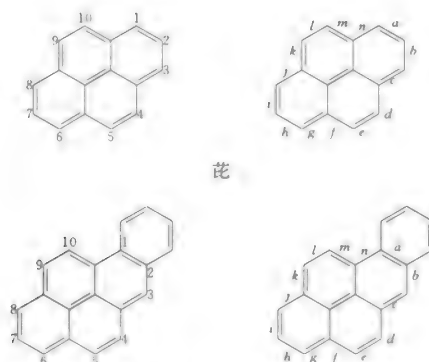
1,3,5－三－(3－{2,4,8,10－四氧杂－9－[3,5－二(2,6－二氧杂－4,4－二羟甲基环己基)苯基]螺[5.5]十一烷基})苯(CCS)；1,3,5－tri(3－{2,4,8,10－tetraoxa－9－[3,5－di(2,6－dioxa－4,4－dihydroxy methylcyclohexyl)phenyl]spiro[5.5]undecyl})benzene(IUPAC)。

3. 芳稠环化合物的命名

画芳稠环化合物的结构式时，首先要尽量将环画在右上限，然后使环尽量多的排在直线上，从右上角开始标号。以芘为例：



芘的编号及命名如下：

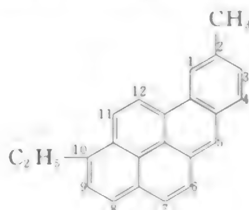


芘

苯并[*a*]芘或 1,2－苯并芘

benzo[*a*]pyrene 或 1,2－benzopyrene

取代的芘是从右上角开始顺时针依次编号，但方括号内的字母仍是按芘的编号顺序。例如：



2-甲基-10-乙基苯并[a]芘(CCS)
10-ethyl-2-methyl benzo[a]pyrene(IUPAC)

4. 杂环化合物的命名

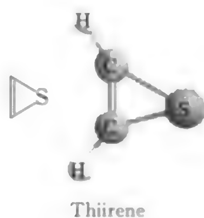
杂环化合物的 IUPAC 命名也称为 Hantzsh-Widman 命名。

(1) 简单杂环的命名原则

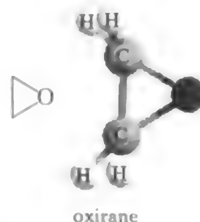
① 杂原子 O 的前缀为 oxa，杂原子 S 的前缀为 thio，杂原子 N 的前缀为 aza 等。

② 杂原子的排列顺序为 O,S,Se,Te,N,P,As,Si,Ge,B。

③ 杂环的大小用下列后缀表示：不饱和三元环为 irene(含 N 用 irine)，饱和三元环为 irane (含 N 用 iridine)。例如：

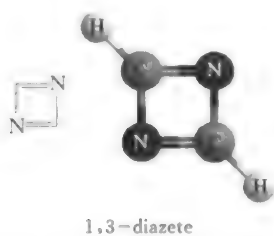


Thiirene

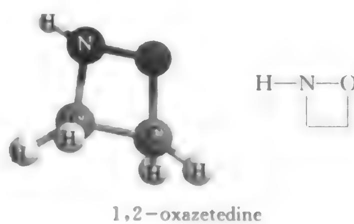


oxirane

④ 不饱和四元环为 ete，饱和四元环为 etane。例如：

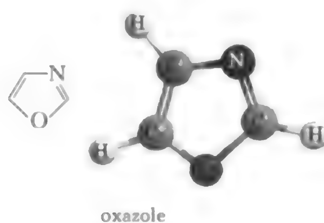


1,3-diazete

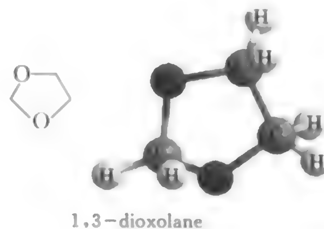


1,2-oxazetedine

⑤ 不饱和五元环为 ole，饱和五元环为 olane。例如：

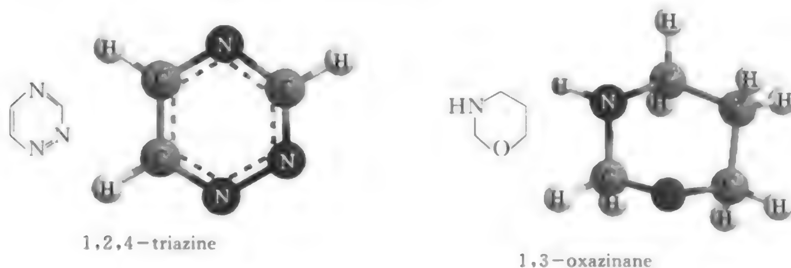


oxazole



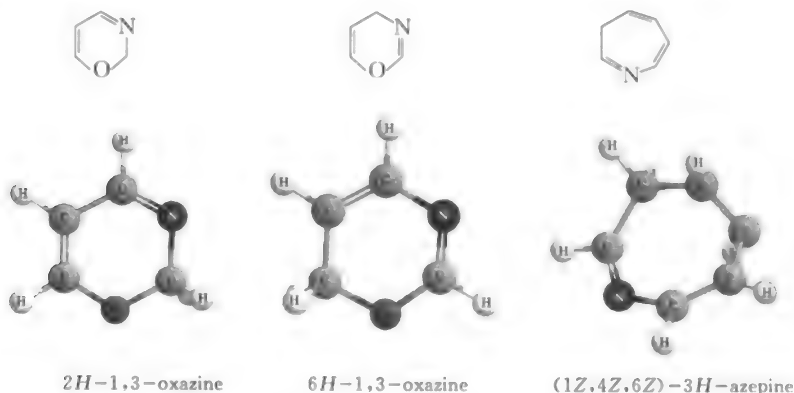
1,3-dioxolane

⑥ 不饱和六元环为 ine，饱和六元环为 inane。例如：



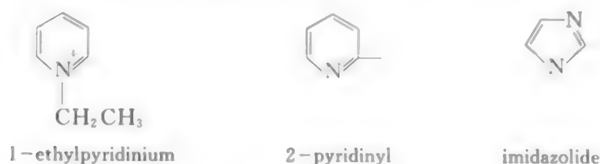
1,2,4-triazine　　　　1,3-oxazinane

⑦ 当环上有饱和原子时，在保证杂原子位置最小的同时，也要使饱和碳原子的位置相对小。用 H 及数字标出。例如：



2H-1,3-oxazine　　6H-1,3-oxazine　　(1Z,4Z,6Z)-3H-azepine

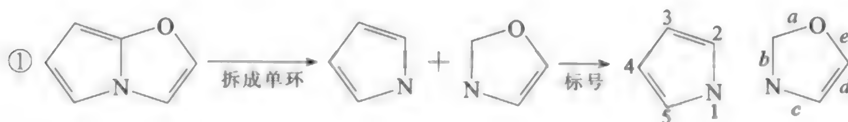
⑧ 自由基、正离子和负离子的命名是去掉末尾“e”，加 yl、ium 或 ide。例如：



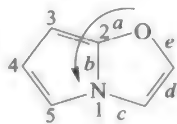
1-ethylpyridinium　　2-pyridinyl　　imidazolide

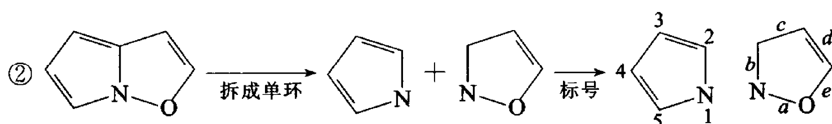
（2）稠杂环的 IUPAC 命名　先将稠环分成单环，主环（含优先原子）用 a,b,c 标出边的位置，放在名称后面；次环用 1,2,3 标出，放在名称前面。次环的编号顺序也按主环的编号顺序。例如：

①

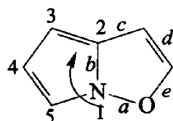


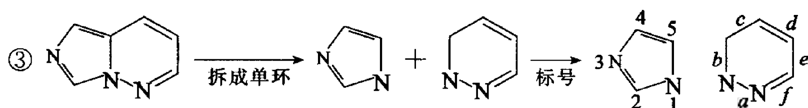
化合物称为 pynolo[2,1-b]oxazole：



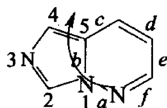


化合物称为 pynolo[1,2−*b*]isoxazole：





化合物称为 imidazo[1,5−*b*]pyridazine：



5.2 复杂有机化合物的 NMR 谱

5.2.1 取代苯的裂分模型

利用核磁共振法判断苯环上取代基的位置是合成化学工作者常用的重要手段，但由于 60～100 MHz 苯环上的氢的核磁共振谱多为高级谱，解起来很复杂。近年来，随着仪器的发展，绝大多数苯环上氢的 300～400 MHz ^{1}H−NMR 谱图经过简单的处理，可以较准确地提供取代基的位置，给化学工作者带来很大方便。

1. 芳香质子的偶合常数

在 300～400 MHz 的通用^{1}H−NMR 谱中，苯环上质子的偶合常数通常为 $J_o=7\sim9$ Hz，$J_m=2\sim3$ Hz，$J_p=0\sim1$ Hz。因为 J_p 较小，可忽略之，只需考虑邻、间位偶合常数，可以将一些苯环上的 H 的裂分处理成 AM、AMX 体系。该简化方法几乎适用于全部对二取代苯、三取代苯、四取代苯和五取代苯，约有 40％以上的邻二取代苯、间二取代苯也适用。此法为快速确定取代基的位置提供了一个简捷的方法。

2. 裂分模型

若设 $J_o = 4J_m$，对位 H 之间的作用可以忽略①，则苯环氢的裂分模型如图 5-2 所示。

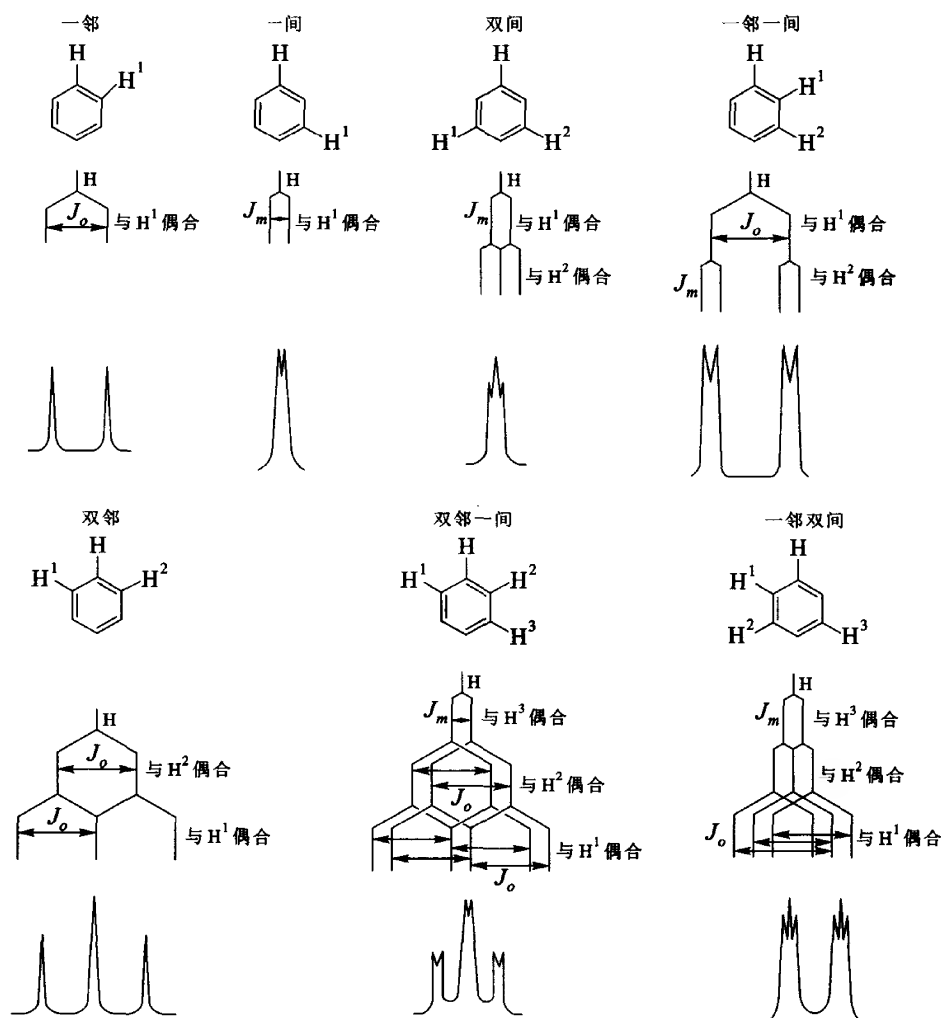


图 5-2 苯环上氢原子的裂分模型

下面是可用上述方法处理的实例，如图 5-3 至图 5-18。

① 参考：Vogel A. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. Fourth edition. Longman & New York, 1978 p1000。

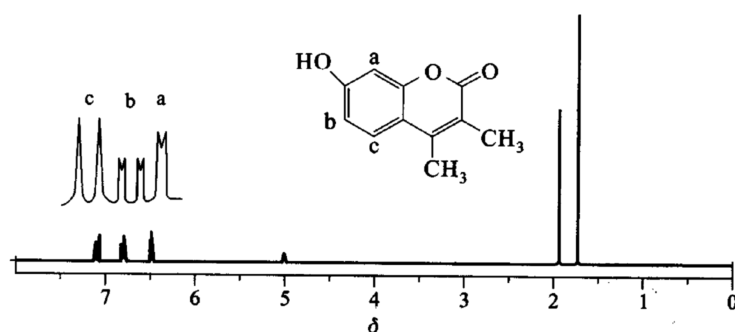


图 5-3 7-羟基-3-甲基满烯酮的 ^{1}H-NMR 图谱

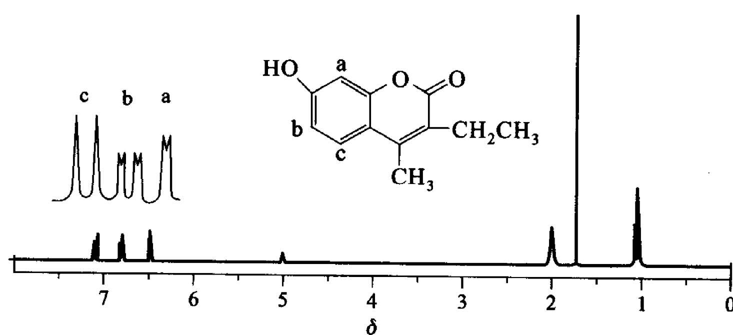


图 5-4 7-羟基-3-乙基满烯酮的 ^{1}H-NMR 图谱

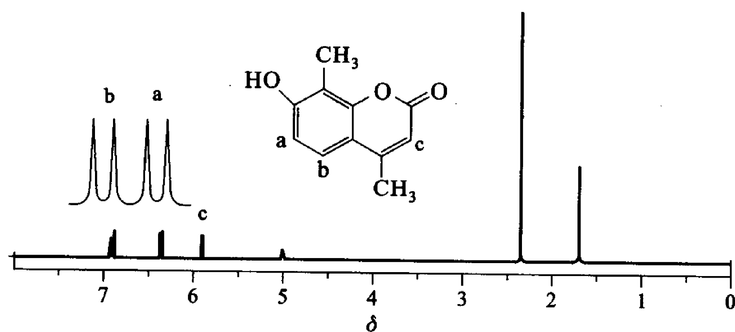


图 5-5 7-羟基-4,8-二甲基满烯酮的 ^{1}H-NMR 图谱

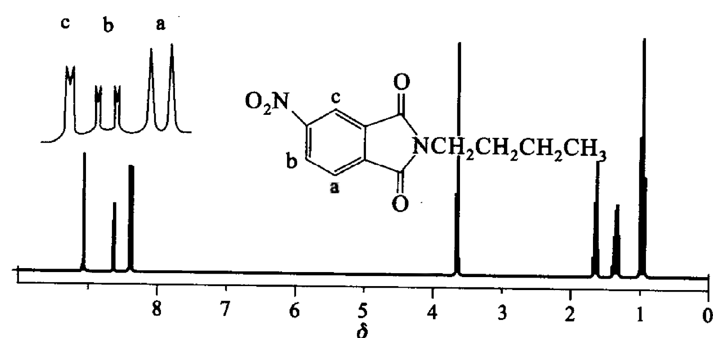


图 5-6 *N*-丁基-4-硝基邻苯酰亚胺的 ^{1}H-NMR 图谱

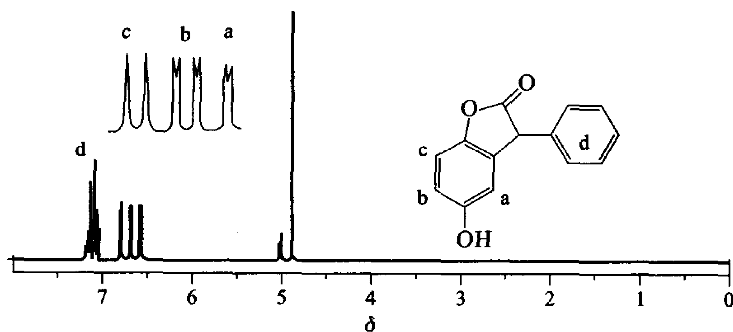


图 5-7 苯并呋喃酮类的 ^{1}H-NMR 图谱

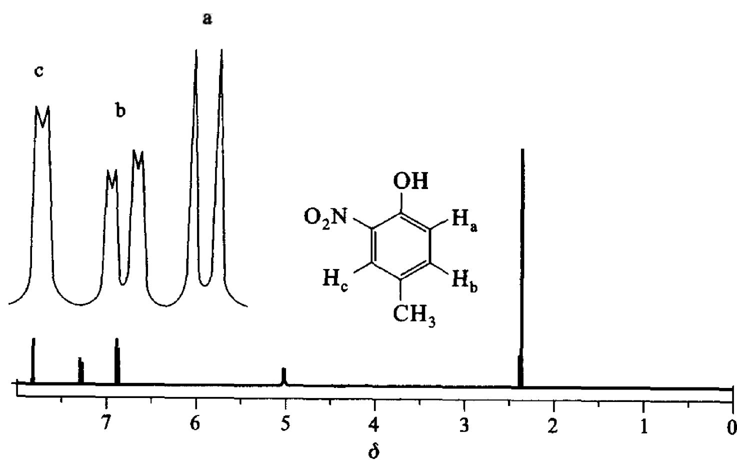


图 5-8 2-硝基对甲基苯酚的 ^{1}H-NMR 图谱

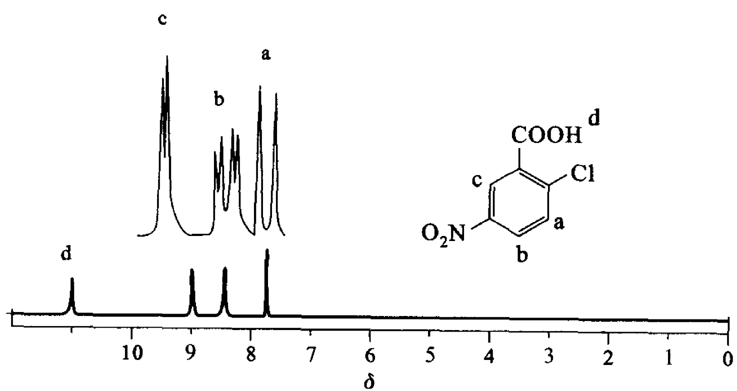


图 5-9 2-氯-5-硝基苯甲酸的 ^{1}H-NMR 图谱

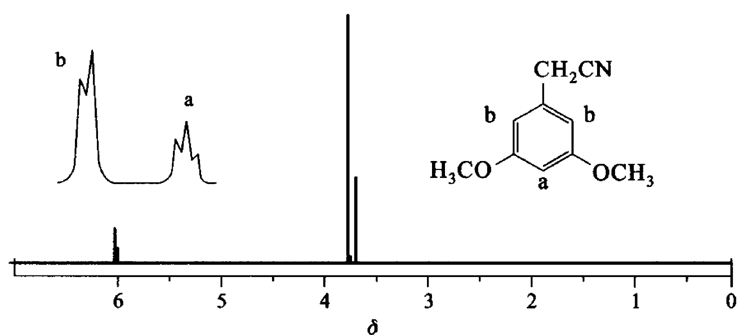


图 5-10 3,5-二甲氧基苯乙腈的[1]H-NMR 图谱

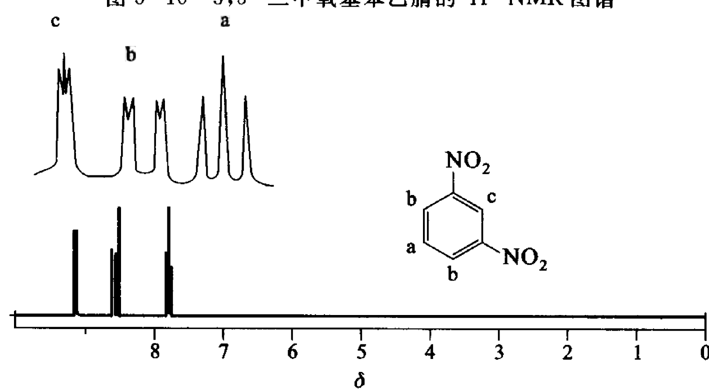


图 5-11 间二硝基苯的[1]H-NMR 图谱

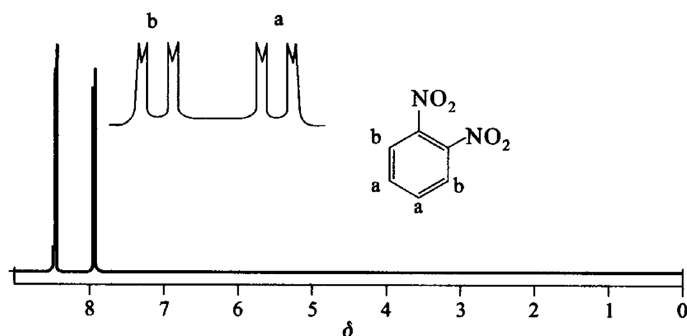


图 5-12 邻二硝基苯的[1]H-NMR 图谱

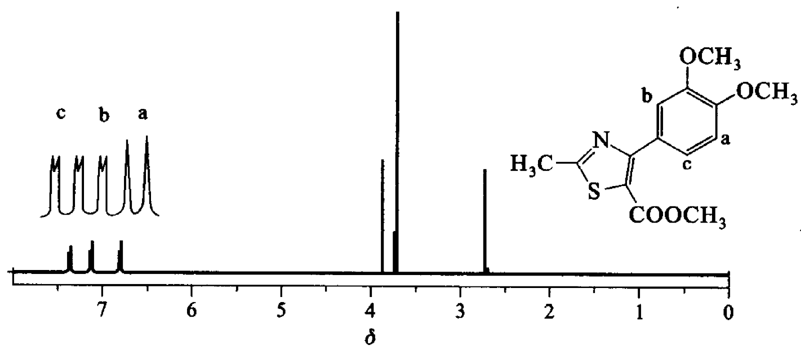


图 5-13 3,4-二甲氧苯基噻唑类的[1]H-NMR 图谱

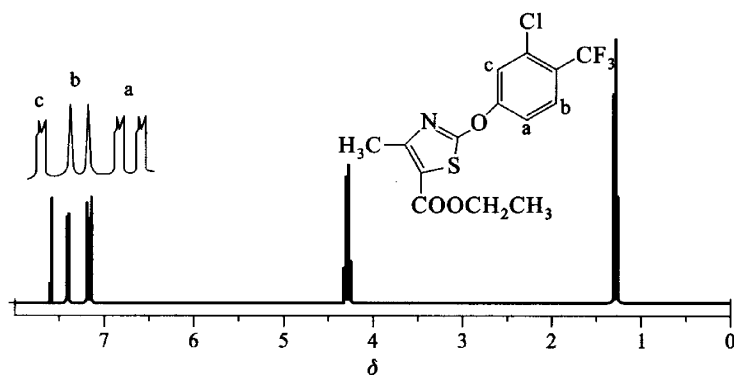


图5-14　3-氯-4-三氟甲基苯基醚类的[1]H-NMR图谱

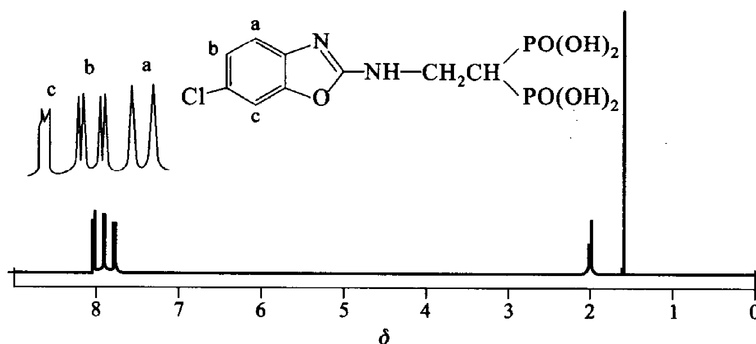


图5-15　6-氯苯并噻唑类化合物的[1]H-NMR图谱

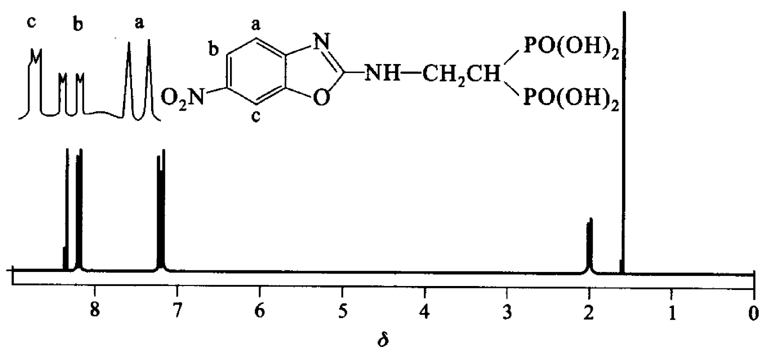


图5-16　6-硝基苯并噻唑类化合物的[1]H-NMR图谱

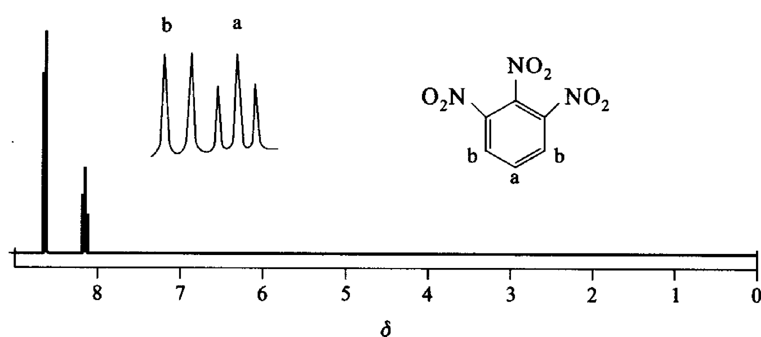


图 5-17 1,2,3-三硝基苯的^{1}H-NMR 图谱

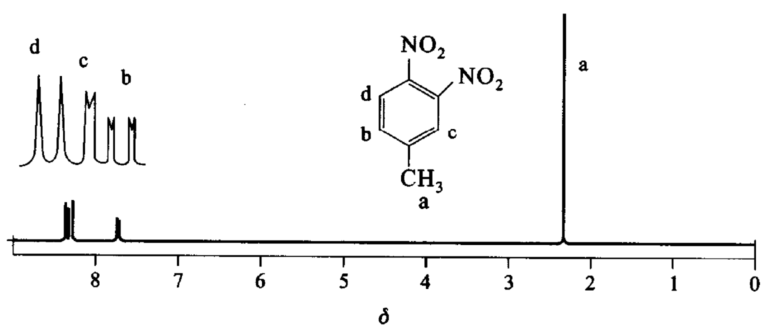


图 5-18 3,4-二硝基甲苯的^{1}H-NMR 图谱

思考题

1. 本书作者认为，利用 300 MHz ^{1}H-NMR 基本可以确定二取代、三取代、四取代苯的取代基位置。你有何看法，举例说明。

2. 试解释 1,4-二硫杂-2,5-二羟基环己烷中的 CH_2 在^{1}H-NMR 中被裂分为四重峰的原因(图 5-19)。

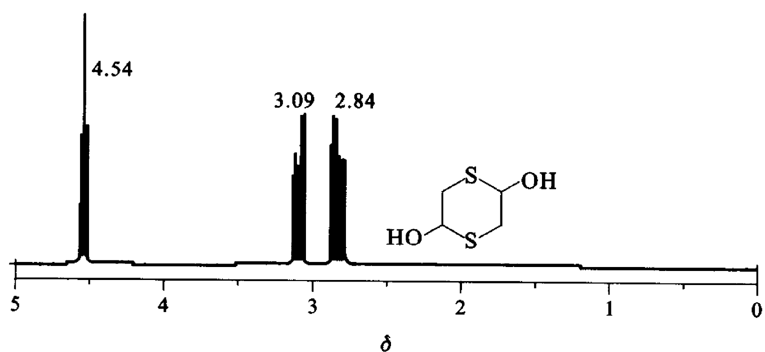


图 5-19 1,4-二硫杂-2,5-二羟基环己烷的^{1}H-NMR 图谱

5.2.2 手性因素的影响

1. 手性碳的影响

在基础有机化学中讲过，与手性碳原子相连的 CH_2 中的两个 H 由于手性碳的影响而发生裂分，见图 5-20。

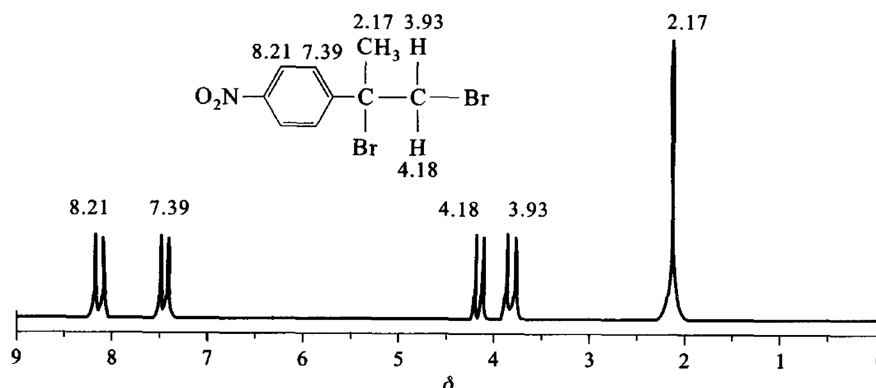


图 5-20 含有手性碳原子的[1]H-NMR 图谱

氨基酸盐由于 H_a、H_b 受旁边手性碳的影响使之不等同而裂分成双峰，各自又受到手性碳上氢的影响形成四重峰，见图 5-21。

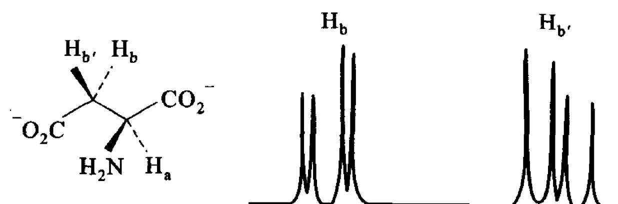


图 5-21 含有手性碳原子的氨基酸盐的[1]H-NMR 图谱

2. 手性轴的影响

由于联苯旋转受阻，使羟甲基上的两个氢原子化学环境不同，彼此相互作用，发生裂分，如图 5-22 所示。

手性螺环化合物也具有手性轴，也可以使 CH_2 发生裂分。例如，3,9-二苯基-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷中原季戊四醇上的 8 个氢由于受到手性轴的影响，裂分为八重峰，如图 5-23 所示。

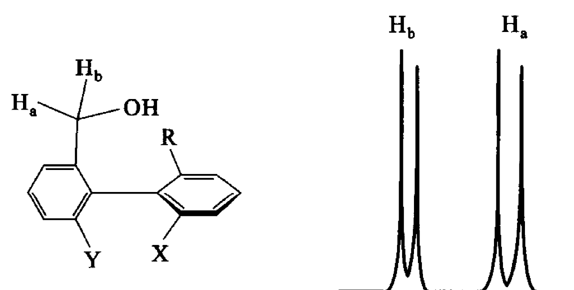


图 5-22　含有手性轴联苯类化合物的[1]H-NMR 图谱

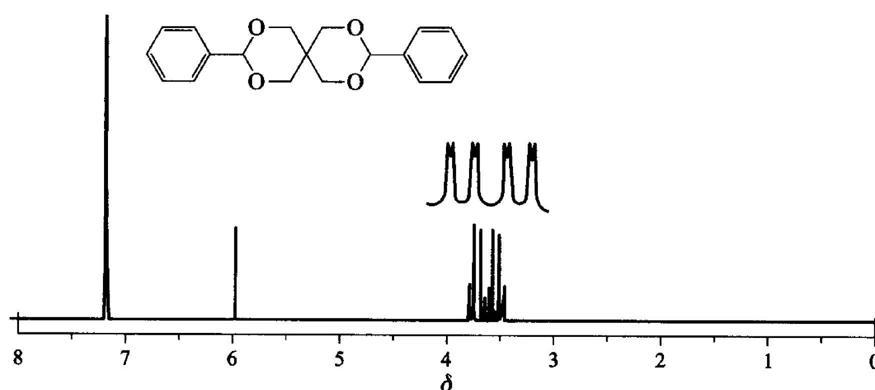


图 5-23　含有手性轴螺环化合物的[1]H-NMR 图谱

而在类似结构的对称分子 7,11,18,21-四氧杂三螺[5.2.2.5.2.2]二十一烷中，原季戊四醇上的 8 个氢不裂分，是个单峰，如图 5-24 所示。

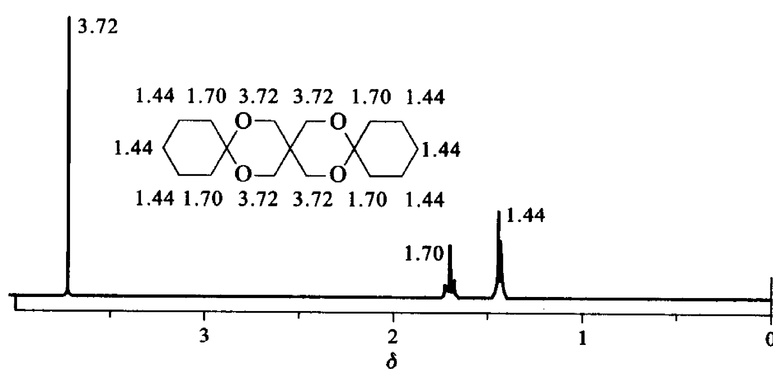


图 5-24　含有对称轴螺环化合物的[1]H-NMR 图谱

同理，下面的化合物也是由于手性轴的影响而发生裂分，见图 5-25。而对称分子的 CH_2 就不发生裂分，见图 5-26。

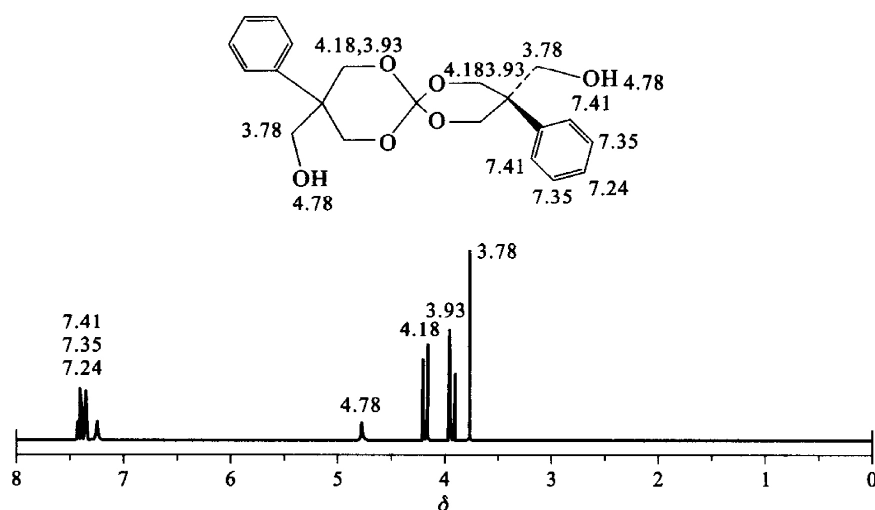


图 5-25　含有手性轴螺环化合物的^{1}H-NMR图谱

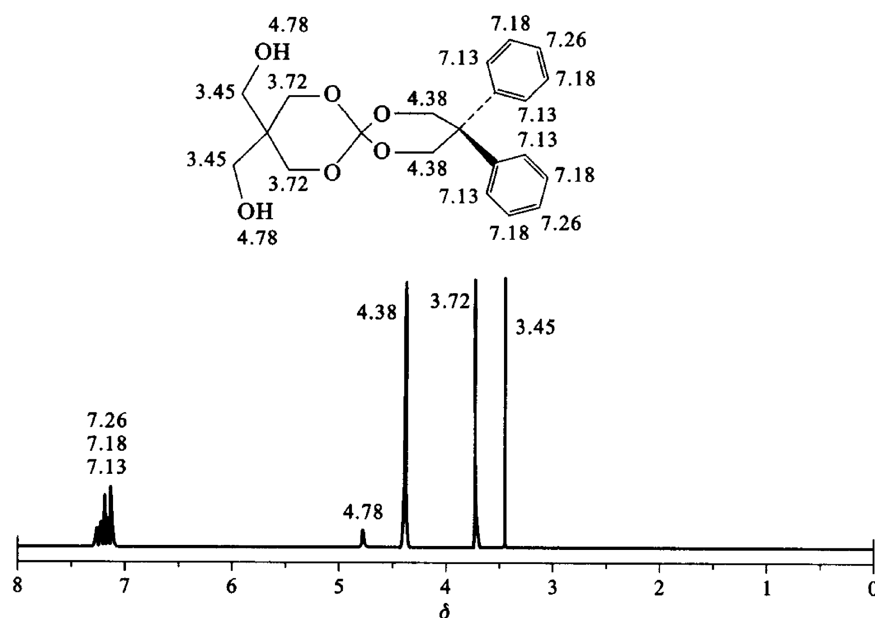


图 5-26　含有对称轴螺环化合物的^{1}H-NMR图谱

由此可见，造成CH_2裂分的原因不是由于一些文献中所认为的是螺环的刚性造成的，而是由于手性轴的影响。因为有手性轴分子和对称分子均是由同样的刚性环组成。

3. 手性螺环化合物的^{1}H-NMR裂分规律

由于手性螺环的影响，使CH_2发生裂分成八重峰。CH_2中的每一个H裂分为四重峰。这是由于手性轴的影响，使螺环上的CH_2中的两个H不等同，两者相互作用，各自成为双峰，再受到邻近CH_2中的两个H作用，裂分成四重峰，如图5-27和图5-28所示。

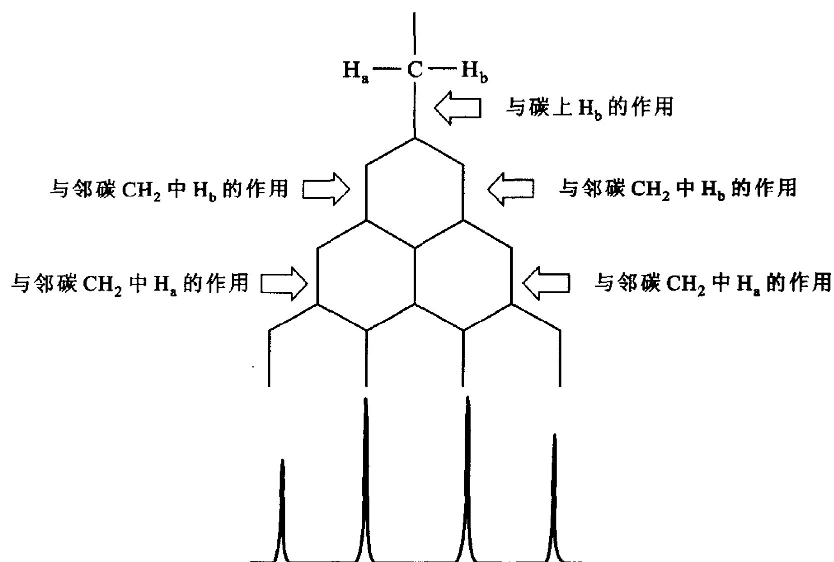


图 5-27 手性螺环化合物的[1]H-NMR 裂分规律

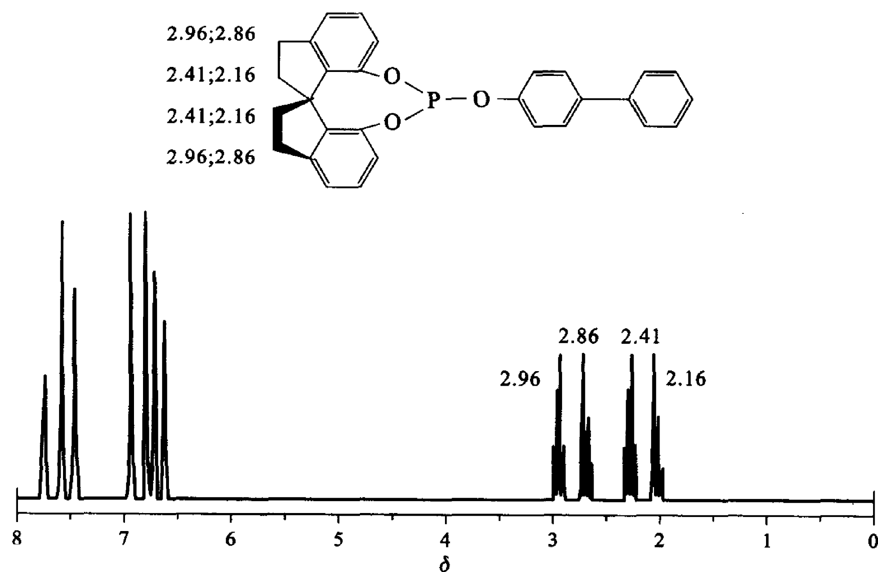
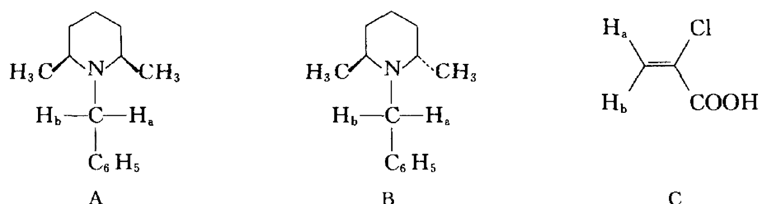


图 5-28 含磷手性螺环配体的[1]H-NMR 图谱

5.2.3 顺反异构的影响

一些顺反异构体的 H 由于环境不同可用[1]H-NMR 图谱区分。例如，下列化合物中，B，C 中的 H_a、H_b 裂分为双峰，而 A 中的 H_a、H_b 不裂分，是单峰。



5.2.4 二维核磁共振谱

二维核磁共振谱的出现和发展是核磁共振波谱学最重要的里程碑。二维核磁共振谱的应用，使鉴定结构更客观、可靠，而且大大地提高了所能解决问题的难度和增加了解决问题的途径。从二维核磁共振谱又可延伸至三维或更高维核磁共振谱，它们主要用于生物学(蛋白质)的研究，其中同核位移相关谱和异核位移相关谱是最重要的两类二维核磁共振谱。

1. 同核位移相关谱

最常用的同核位移相关谱称为COSY(correlated spectroscopy)。COSY的图形为正方形或矩形。图的上方和图的侧面各有一氢谱与之对应。COSY谱中有一条对角线，对角线上有若干峰组，它们和氢谱的峰组一一对应。对角线外的峰组称为交叉峰或相关峰，它反映了两峰组之间的偶合关系。通过任一交叉峰组做垂线，会与一对角线峰组及上方氢谱中的一个峰组相交，此峰

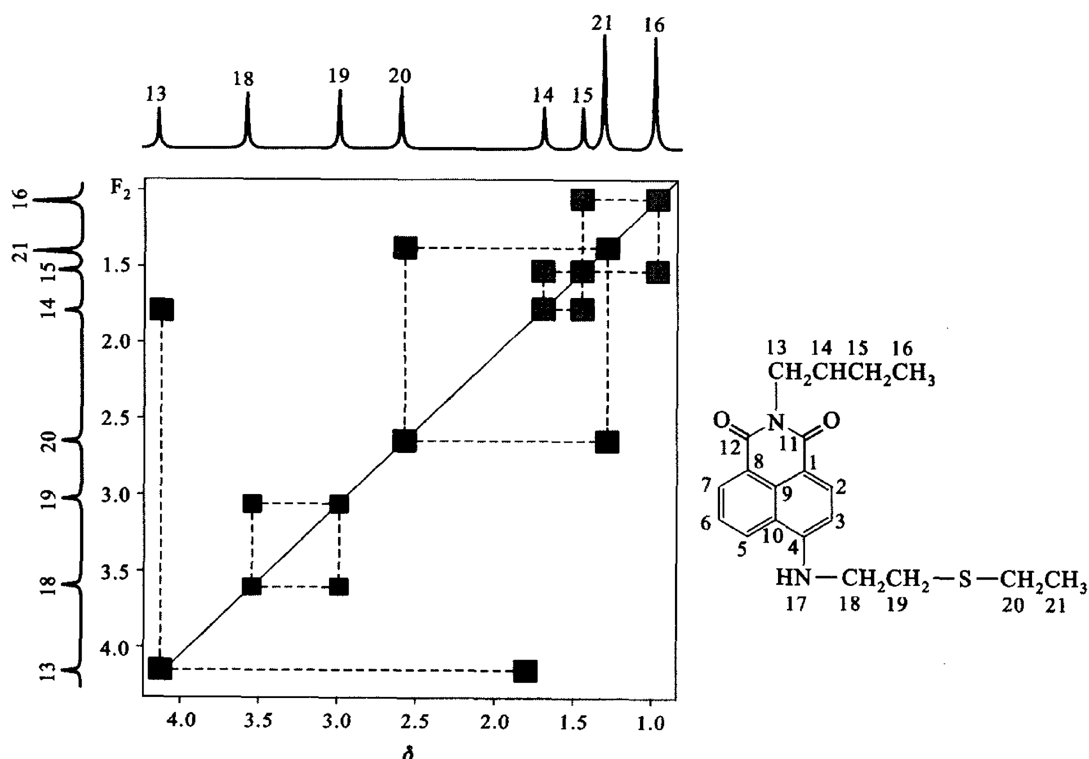


图5-29 H,H-COSY相关图谱

组是参与偶合的一个峰组。仍通过该交叉峰做水平线，会与一对角线峰组相交，通过后者做垂线，会与氢谱中的另一峰组相交，此峰组则是参与偶合的另一峰组。因此从任一交叉峰即可确定相应的两峰组之间的偶合关系。COSY 主要反映相距三根键的氢(邻碳氢)的偶合关系。交叉峰是沿对角线对称分布的，因而只分析对角线一侧的交叉峰即可。COSY 的具体例子如图 5-29 所示。

2. 异核位移相关谱

异核位移相关谱是将氢核和与其直接相连的其他核关联起来。有机化合物以碳原子为骨架，因此异核位移相关谱主要就是 H,C-COSY。

H,C-COSY 的谱图呈矩形。水平方向为碳谱的化学位移并置于矩形的上方。垂直方向为氢谱的化学位移并置于矩形的左侧。矩形中出现的峰称为相关峰或交叉峰。每个相关峰把直接相连的碳谱谱线和氢谱峰组关联起来。季碳原子因其上不连氢因而没有相关峰。如一碳原子上连有两个化学位移值不等的氢核，则该碳谱谱线对应着两个相关峰，因此，这样的碳一定是 CH_2。从一般情况来看，H,C-COSY 结合氢谱的积分值，每个碳原子的级数(CH_3,CH_2,CH,C)都能确定。由于碳谱的分辨率高，若有几个氢谱峰组化学位移值相近，有一定的重叠，但它们在 H,C-COSY 中是可以分开的。H,C-COSY 的例子如图5-30所示。

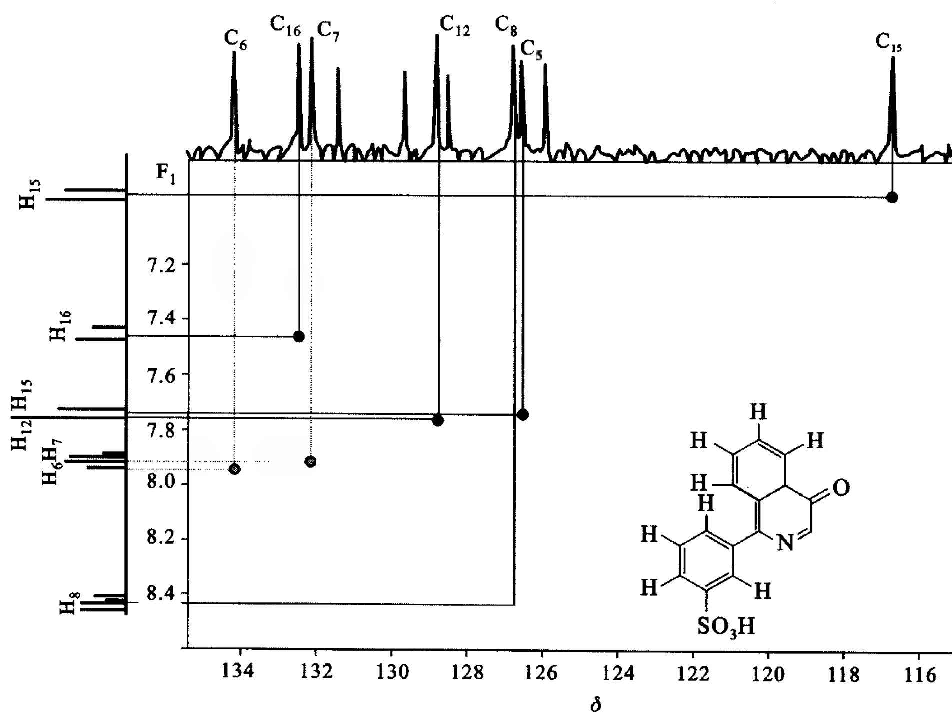
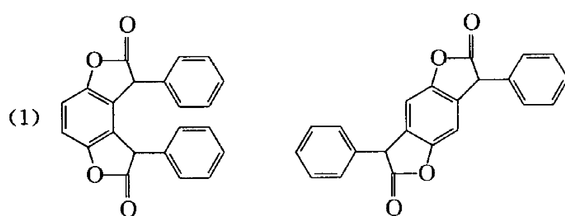
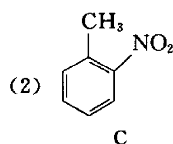


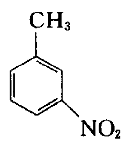
图 5-30 H,C-COSY 相关图谱

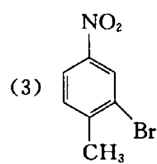
思考题

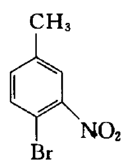
1. 利用^{1}H-NMR 区别下列化合物。

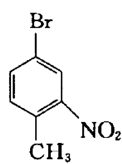
(1) 

(2) 

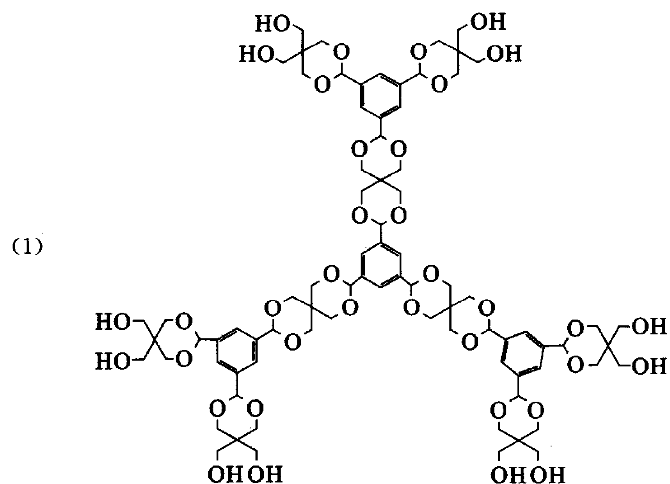


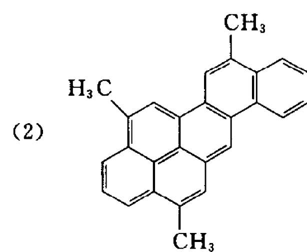
(3) 

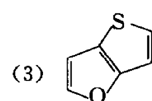


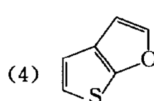


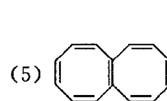
2. 命名下列化合物(IUPAC)。

(1) 

(2) 

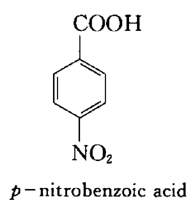
(3) 

(4) 

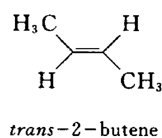
(5) 

习　题

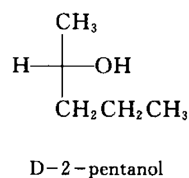
1. 下列命名哪些不是 IUPAC 命名？



p-nitrobenzoic acid

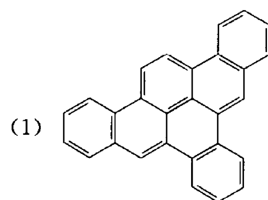


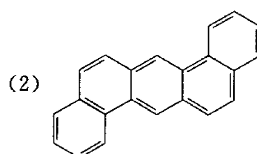
trans-2-butene

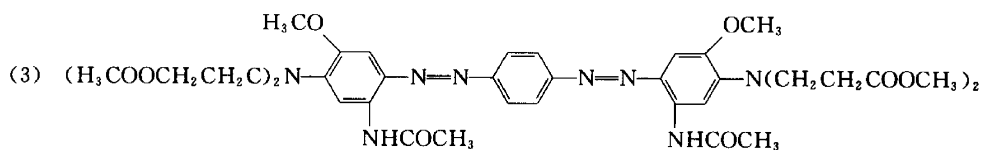


D-2-pentanol

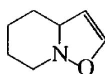
2. 用 CCS 和 IUPAC 法命名下列化合物。

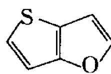
(1) 

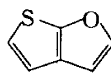
(2) 

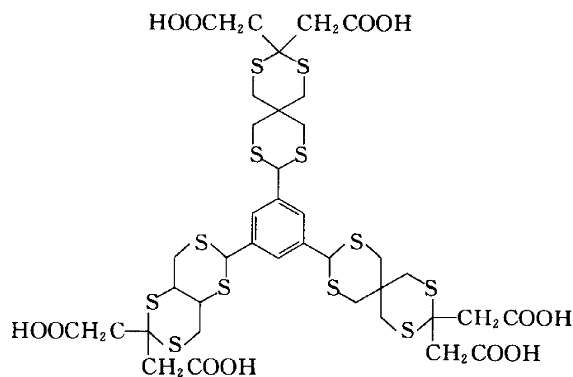
(3) 

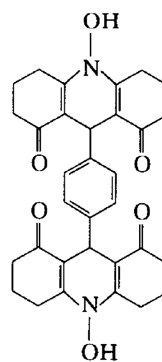
3. 用 IUPAC 命名下列物质。





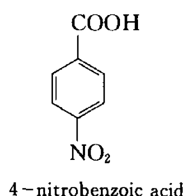




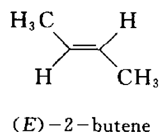


习题参考答案

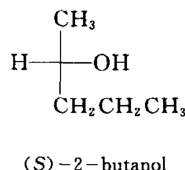
1. 解：全不是。使用邻、间、对表示基团位置是普通命名；顺、反或D、L描述构型也是普通命名。下列化合物的系统命名分别是：



4-nitrobenzoic acid



(*E*)-2-butene



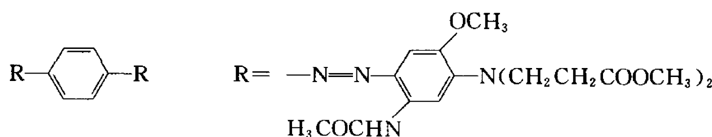
(*S*)-2-butanol

2. 解：

(1) 三苯并[*a*,*e*,*i*]芘(CCS)，tribenza[*a*,*e*,*i*]pyrine(IUPAC)

(2) 二苯并[*a*,*h*]蒽(CCS)，dibenza[*a*,*h*]anthracene(IUPAC)

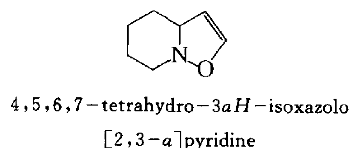
(3) 该化合物的名称基本结构是：



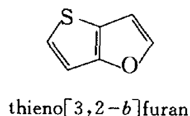
1,4-二(2-乙酰氨基-5-甲氧基-4-(*N*,*N*-二甲氧羰乙基氨基)苯基偶氮基)苯(CCS)

1,4-di(2-acetylamino-5-methoy-4-(*N*,*N*-dimethoxy carbonylethylamino)phenylazo)benzene (IUPAC)

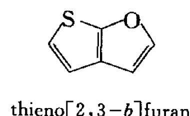
3. 解：



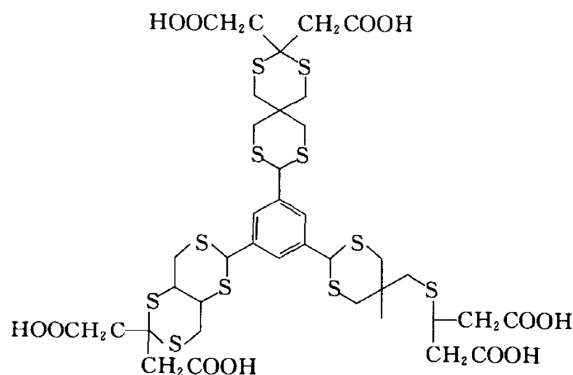
4,5,6,7-tetrahydro-3a*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyridine



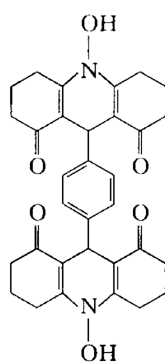
thieno[3,2-*b*]furan



thieno[2,3-*b*]furan



1,3,5-tri(3-{2,4,8,10-tetrasufo-9,9-dicarboxymethyl spiro[5.5]undecyl}benzene

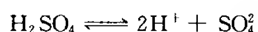


9,9′-(1,4-phenylene)bis(10-hydroxy-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2*H*,5*H*)-dione)

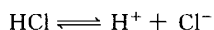
第6章　酸碱理论

6.1　无机化学的酸碱概念

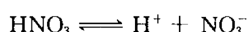
1889年瑞典科学家Arrhenius从他的电离学说出发，提出了酸碱的电离理论。把酸定义为是在水溶液里能电离生成氢离子的一类化合物，如盐酸(HCl)、硫酸(H_2SO_4)、硝酸(HNO_3)等都是常用的和最重要的酸。



$$H_2SO_4 \rightleftharpoons 2H^+ + SO_4^{2-}$$



$$HCl \rightleftharpoons H^+ + Cl^-$$



$$HNO_3 \rightleftharpoons H^+ + NO_3^-$$

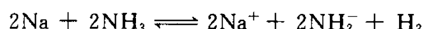
碱是一类在水溶液里或熔融状态时能电离生成氢氧根离子而且生成的阴离子只有氢氧根离子一种的化合物。如氢氧化钠(NaOH)、氢氧化钙[$Ca(OH)_2$]。



$$Ca(OH)_2 \rightleftharpoons Ca^{2+} + 2OH^-$$

由此，不难看出电离出H^+的是酸，电离出OH^-的是碱，并可认为酸碱反应实质上就是氢离子与氢氧根离子结合，生成水分子的反应。

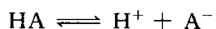
应用Arrhenius酸碱理论，能解释许多水溶液中的酸碱反应。但它有一定的局限性，仅把酸碱反应定义为在水溶液中的氢离子(H^+)与氢氧根离子(OH^-)的反应，而不能解释在非水溶液中，不含氢离子和氢氧根离子的物质也会表现出酸性或碱性的现象。例如，乙醇钠溶于乙醇，其碱性离子是$C_2H_5O^-$，而不是OH^-。将金属钠溶于液氨，其碱性离子是NH_2^-，等等。



$$2Na + 2NH_3 \rightleftharpoons 2Na^+ + 2NH_2^- + H_2$$

6.2　酸碱质子理论

丹麦化学家Brφnsted和英国化学家Lowry于1923年分别提出了酸碱质子理论，又称Brφnsted-Lowry质子理论。按照该理论，凡能给出质子的物质是酸，凡能接受质子的物质是碱。它们之间的关系可用下式表示：

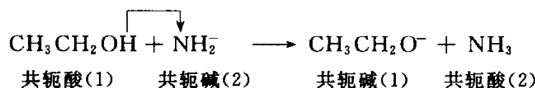


$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$$

酸　　质子　　碱

可见，酸碱可以是阳离子、阴离子或中性分子。酸(HA)失去质子后变成碱(A^-)，碱接受质子后变成酸，这种相互依存的关系叫共轭关系。从反应产物看，酸在反应中失去质子，生成它的共轭碱；碱在反应中获得质子，生成它的共轭酸，因而酸碱反应的产物为原酸的共轭碱和原碱的

共轭酸。



利用互为共轭酸碱的强弱关系，我们可以判断酸碱的相对强度。例如，要判断 HO^-、RCH_2O^-、RCOO 的碱性，可由其共轭酸的 pK_a 得知：

	H_2O	RCH_2OH	RCOOH
pK_a	15.7	18	4～5

酸性：$RCOOH > H_2O > RCH_2OH$；碱性：$RCH_2O^- > HO^- > RCOO^-$；即强酸的共轭碱是弱碱，反之亦然。

按照酸碱质子理论，酸碱的概念是广义的，酸碱反应也远远超出了 Arrhenius 提出的酸碱反应类型，同时酸碱反应不只局限在溶液中的反应，也包括了气相反应、液相反应等。从这些反应中，可以清楚地看出"酸和碱发生质子转移后，生成了新酸和新碱"。例如：

按照质子理论的酸碱反应	传统名称
$\underset{酸1}{HOAc} + \underset{碱2}{NH_3} \rightleftharpoons \underset{碱1}{OAc^-} + \underset{酸2}{NH_4^+}$	成盐反应
$\underset{酸1}{H_2O} + \underset{碱2}{H_2O} \rightleftharpoons \underset{碱1}{OH^-} + \underset{酸2}{H_3O^+}$	自解离反应
$\underset{酸1}{H_2O} + \underset{碱2}{Ac^-} \rightleftharpoons \underset{碱1}{OH} + \underset{酸2}{HAc}$	弱酸盐水解

6.3 酸碱的 Lewis 理论

酸碱的电子理论是 Lewis 在 1923 年提出来的，故又称为 Lewis 酸碱理论。Lewis 酸碱理论认为，凡是能接受电子对的物质称为酸；凡是能提供电子对的物质称为碱。因此，酸是电子对的接受体；而碱是电子对的提供体。例如，H^+、Ag^+、RCH_2^+、BF_3、$AlCl_3$、Pd 等是酸，因为它们缺少电子，需要一对电子以填满它们的价电子层。OH^-、Cl^-、NH_3、H_2O、R—O—R、RCOR、RCH_2OH、C_6H_5—R、$RCH{=}CH_2$ 等是碱，它们可以提供共享的电子对。所以，在 Lewis 的酸碱概念中，一种物质呈酸性，它一定是缺少电子的，具有接受电子对的能力，是亲电试剂。一种物质呈碱性，它一定具有未共用的电子对，具有提供电子对的能力，是亲核试剂。

大多数有机反应都是按离子型历程进行的。在亲电试剂（Lewis 酸）参与的反应中，它进攻反应物分子的负电中心，得到电子而形成一个新的共价键。而在亲核试剂（Lewis 碱）参与的反应中，它进攻反应物分子的正电中心，提供电子而形成一个新的共价键。由于在任何一个化学反

应中，电子的得失都是同时发生的，换言之，有 Lewis 酸必有 Lewis 碱，所以，大多数有机反应都可以看成是 Lewis 酸碱反应。

Lewis 酸碱几乎包括了所有的有机化合物和无机化合物，故又称为广义酸碱。与质子酸碱理论相比，它扩大了酸的范围。在有机化学中，常用 Lewis 酸作为反应的催化剂，常见的有 $AlCl_3$、$ZnCl_2$、BF_3 等。

6.4 软硬酸碱的概念

1963 年 Pearson 提出了软硬酸碱(hard and soft acid base，HSAB)的概念，将 Lewis 酸碱分为软酸、硬酸、软碱、硬碱，以及性质介于软硬之间的交界酸和交界碱。

软酸即酸中吸电子原子的体积大，带正电荷少或不带电荷，对外层电子的吸引力弱，易被极化，易变形，易发生还原反应。

硬酸即酸中吸电子原子的体积小，带正电荷多，对外层电子的吸引力强，不易被极化，不易变形，不易发生还原反应。

软碱即碱中给电子原子体积大，电负性小，对外层电子吸引力弱，易被极化，易发生氧化反应。

硬碱即碱中给电子原子体积小，电负性大，对外层电子吸引力强，不易被极化，不易发生氧化反应。

各类酸碱对外层电子约束能力不同，其软硬程度也就不同。一些常见的 Lewis 软硬酸碱列于表 6-1 中：

表 6-1 一些常见的 Lewis 酸碱

硬酸	H^+、Li^+、Na^+、K^+、Rb^+、Be^{2+}、Mg^{2+}、Ca^{2+}、Sr^{2+}、Mn^{2+}、Si^{4+}、I^{7+}、Cl^{7+}、$AlCl_3$、SO_3、CO_2 等
软酸	Cu^+、Ag^+、Hg_2^{2+}、CH_3Hg^+、Au^+、Pd_2^+、Pt_2^+、Hg_2^+、RO^+、RS^+、RSe^+、Br_2、I_2、金属原子、三硝基苯等
硬碱	SO_4^{2-}、PO_4^{3-}、CO_3^{2-}、ClO_4^-、NO_3^-、CH_3COO^-、F^-、Cl^-、OH^-、O_2、F_2、NH_3、H_2O、R_2O、ROH、RO^-、RNH_2 等
软碱	H^-、R_2S、RSH、RS^-、I^-、SCN^-、$S_2O_3^{2-}$、CN^-、CO、C_2H_4、C_6H_6、R^- 等

Pearson 在实验的基础上，总结出酸碱反应的规律为：硬酸优先与硬碱结合，软酸优先与软碱结合，即“硬亲硬，软亲软”。硬酸与硬碱结合形成离子键或极性键，大部分的无机反应均属于此类结合。软酸与软碱结合形成共价键，生成稳定的酸碱络合物，大部分的有机反应属于此类结合。软酸与硬碱(或硬酸与软碱)结合则会生成弱的键或不稳定的络合物。

软硬酸碱理论在无机化学和有机化学中都有广泛应用，能说明许多化学现象。如酸碱反应，金属与配体间的作用，配位离子的形成，共价键和离子键的形成等。

6.5 超强酸和超强碱

6.5.1 常见的超强酸

超强酸这一术语由 Conant 于 1927 年提出，用于表示比通常的无机酸更强的酸。一般认为比 100%的硫酸还强的酸称为超强酸(superacid)。在水溶液中低浓度的酸用 pH 来描述酸的强度，对于高浓度的酸一般使用 Hammett 酸函数来表示酸的强度。100%的硫酸的 Hammett 酸函数 H_0 为－11.93，因此，凡 H_0 小于－11.93 的酸就是超强酸。H_0 和 pH 一样，也用负对数来表示，常见的超强酸有：质子超强酸和 Lewis 超强酸两类，质子超强酸有：1∶1 的发烟硫酸(－14.14)；$HClO_4$(－13.0)；$ClSO_3H$(－13.8)；FSO_3H(－15.07)。Lewis 超强酸是指比无水 $AlCl_3$ 更强的酸，如 SbF_5、TaF_5 和 NbF_5。一些复合超强酸的酸性更强，如氟锑酸(FSO_3H-SbF_5)的 H_0 约为－25，比 100%的硫酸强 10^{13} 倍，这种超强酸在室温下甚至可以溶解蜡烛，被 Aolah 称为魔酸(magic acid)。Aolah 因其在碳正离子和超强酸方面的研究，获得 1994 年诺贝尔化学奖。比如正丁烷，在超强酸的作用下，可以发生碳－氢键的断裂，生成氢气，也可以发生碳－碳键的断裂，生成甲烷，还可以发生异构化生成异丁烷，这些都是普通酸做不到的。

将超强酸吸附在 SiO_2、$AlCl_3$、TiO_2 或离子交换树脂上，得到固体超强酸，是很好的催化剂。由于它对环境友好、选择性高、易分离回收和循环使用，具有诱人的应用前景。

6.5.2 常见的超强碱

超强碱主要是碳负离子，如环戊二烯负离子、α－碳负离子等。固体超强碱在石油化工中可应用于催化烯烃异构化，目前正在深入研究中。表 6－2 列出了常见酸碱的 pK_a 值。

表 6－2 常见酸碱的 pK_a 值

共轭酸	共轭碱	pK_a(相对于在水中)
$HSbF_6$	SbF_6^-	－21～－28
FSO_3H-SbF_5	$[FSO_3-SbF_5]^-$	－15.8
$HClO_4$	ClO_4^-	－10
HI	I^-	－10
$RCNH^+$	RCN	－10
$RCHOH^+$	RCHO	－10
H_2SO_4	HSO_4^-	－9
HCl	Cl^-	－7
RSO_3H	RSO_3^-	－6.5
$ArOH_2^+$	ArOH	－6.4

续表

共轭酸	共轭碱	pK_a(相对于在水中)
$RCOOH_2^+$	RCOOH	−6
$CH(CN)_3$	$[C(CN)_3]^-$	−5
ROH_2^+	ROH	−2
H_3O^+	H_2O	−1.74
HNO_3	NO_3^-	−1.4
$Ar_2NH_2^+$	Ar_2NH	1
HF	F^-	3.17
HNO_2	NO_2^-	3.29
$ArNH_3^+$	$ArNH_2$	3～5
RCOOH	$RCOO^-$	4～5
H_2CO_3	HCO_3^-	6.35
H_2S	HS^-	7.00
ArSH	ArS^-	6～8
H_2O	OH^-	15.74
	−	16
RCH_2OH	RCH_2O^-	16
R_2CHOH	R_2CHO^-	16.5
R_3COH	R_3CO^-	17
		20
	−	23
$H—\equiv—H$	$H—\equiv^-$	25
H_2	H^-	35
NH_3	NH_2^-	38
$C_6H_5CH_3$	$C_6H_5CH_2^-$	41
$H_3C—CH=CH_2$	$H_2\bar{C}—CH=CH_2$	43
	−	43
$H_2C=CH_2$	$H\bar{C}=CH_2$	44

续表

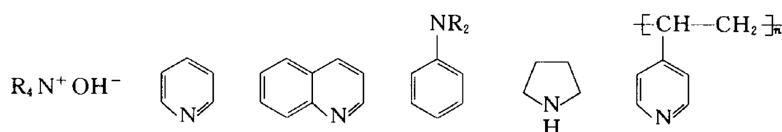
共轭酸	共轭碱	pK_a(相对于在水中)
	$^-$	46
CH_4	CH_3^-	48
CH_3CH_3	$CH_3CH_2^-$	50
	$^-$	>51

6.6　酸碱在有机化学中的应用

从广义上讲，除自由基和协同反应外，有机反应均可看成是酸碱反应，一些内容将在下面章节中详细论述，为了避免内容的重复，本章中只用反应方程式进行简要介绍。

6.6.1　有机反应的催化剂

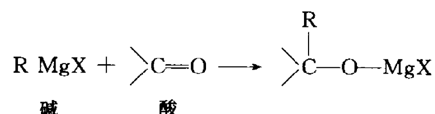
常用的有机反应的催化剂除 Arrhenius 酸碱外，主要属于 Lewis 酸和 Lewis 碱。常用的 Lewis 酸有：$AlCl_3$、$SnCl_4$、$TiCl_4$、BF_3、$FeCl_3$、$ZrCl_4$、$TiOSO_4$、$Ti(OR)_4$、Ag、Cu、Pd、Pt 等；常用的 Lewis 碱有：



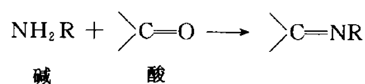
6.6.2　亲核加成反应中的酸碱反应

所有的亲核加成反应均认为是酸碱反应。醛、酮、酸及其衍生物是酸，而亲核试剂是碱，举例如下：

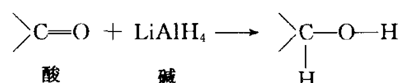
1. 格氏试剂与羰基化合物的加成反应



2. 醛酮与氨的衍生物的加成反应



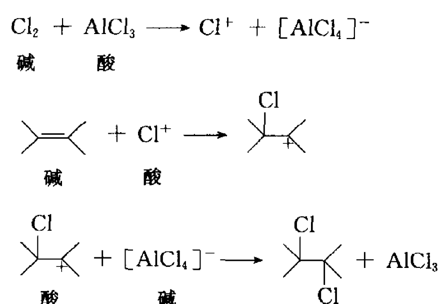
3. 羰基与氢化锂铝的还原反应



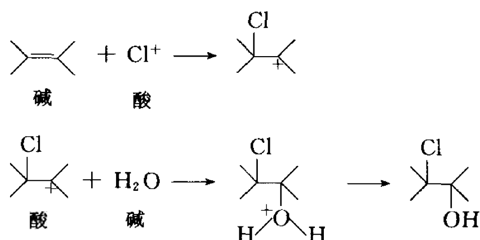
6.6.3 亲电加成反应中的酸碱反应

所有的亲电加成反应均可认为是酸碱反应，烯烃、炔烃或小环烷烃是碱，而亲电试剂是酸。举例如下：

1. 烯烃与氯气的加成反应



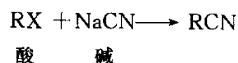
2. 烯烃的次氯酸化反应



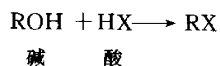
6.6.4 亲核取代反应中的酸碱反应

所有的亲核取代反应均可认为是酸碱反应，亲核试剂是碱，卤代烃等是酸。举例如下：

1. 卤代烃的腈解

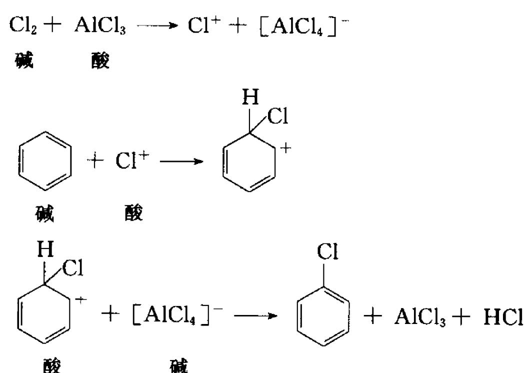


2. 醇与卤化氢的反应



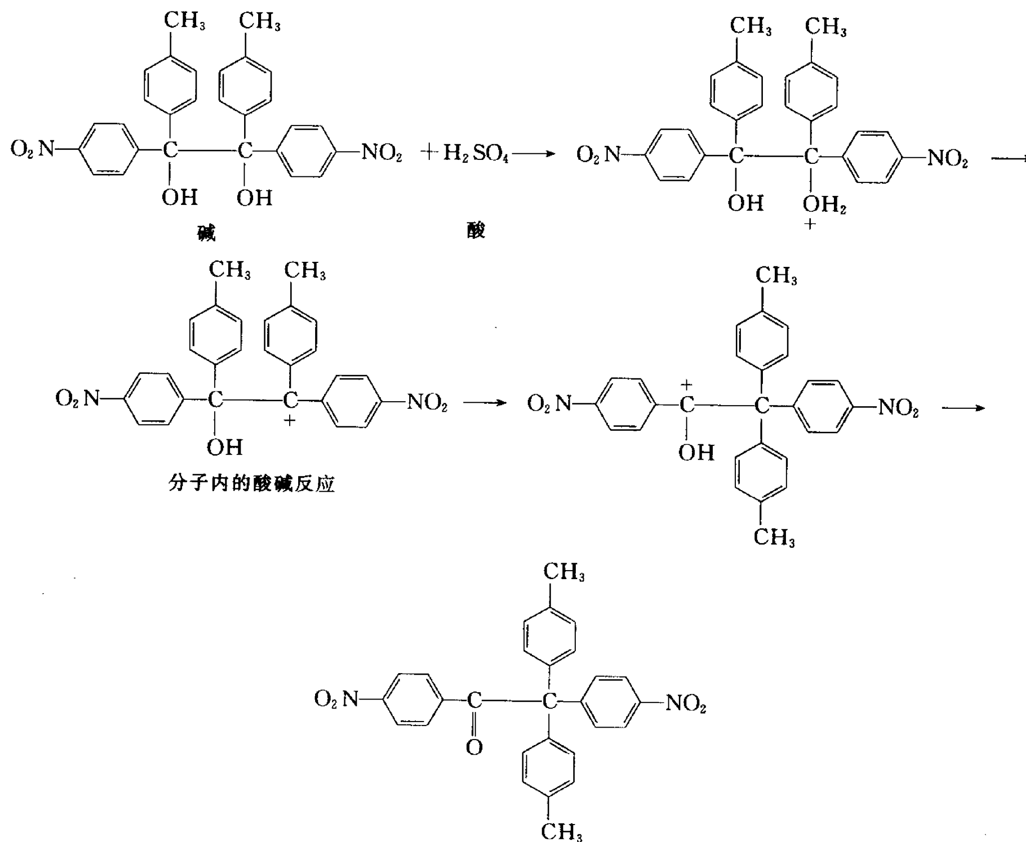
6.6.5　亲电取代反应中的酸碱反应

所有的亲电取代反应均可认为是酸碱反应，亲电试剂是酸，芳烃等是碱。举例如下：



6.6.6　重排反应中的酸碱反应

所有的亲电、亲核重排反应均可认为是酸碱反应。举例如下：



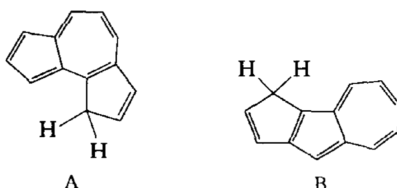
在上述重排反应中，被移动的基团是碱，由于甲苯基的电子云密度大于硝基苯基，所以发生甲苯基移动的反应。

此外，一些离子型的消除反应，单线态卡宾、乃春与双键的自由基加成反应也属于酸碱反应。

思考题

1. 举例说明单线态卡宾与双键的自由基加成反应以及离子型消除反应也属于酸碱反应。

2. 关于化合物A、B的讨论

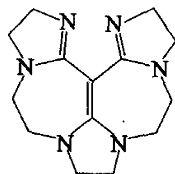


(1) A的酸性大于B。

(2) A、B化合物都可形成正负离子。

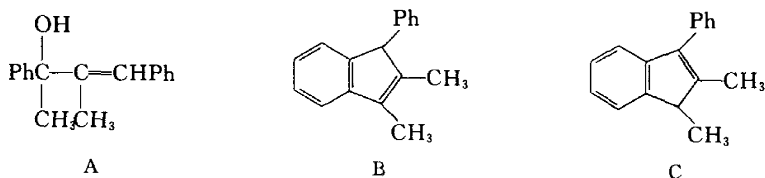
参考：(1) Yoshida Z, Shibata M. Tetrahedron Lett. 1983, 24: 4585.
Yoshida Z, Shibata M. J Am Chem Soc. 1984, 106: 6383.
(2) Nakasuji K, Yoshida K. J Am Chem Soc. 1983, 105: 5136.
Minsky A, Meyers A Y. J Am Chem Soc. 1983, 105: 3975.
Jonsäll G, Ahlberg P. J Am Chem Soc. 1986, 108: 3819.

3. 已知下列化合物是很强的有机碱，试指出哪个N原子接受质子？什么原因使它具有较强的碱性。



Schwesinger R. Angew Chem Int Ed engl. 1987, 26: 1165.

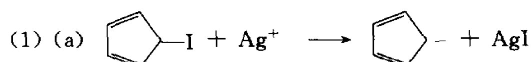
4. 将化合物A溶解在−78 ℃的 FSO_3H，NMR测定有碳正离子生成。将该溶液升温至100 ℃，再用碱处理产生B，C。描述这一反应过程。

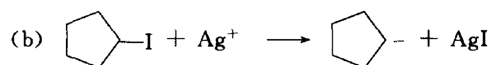


Miller W G, Pittman C U, Jr. J Org Chem. 1974, 39: 1955.

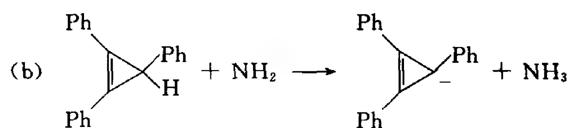
习　题

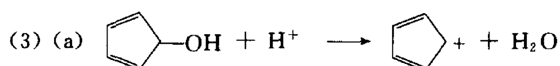
1. 预计下列反应哪个较快？

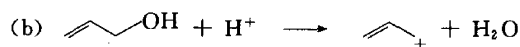
(1) (a) 

(b) 

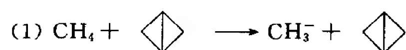
(2) (a) 

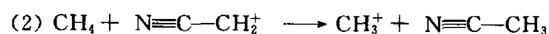
(b) 

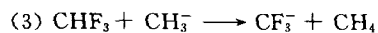
(3) (a) 

(b) 

2. 指出下列反应的可能性。

(1) 

(2) 

(3) 

习题参考答案

1. 解：

(1) (a) 快，因为生成的碱是有芳香性的。

(2) (a) 快，因为(b)生成的碱是反芳香性的。

(3) (b) 快，因为(a)生成的酸是反芳香性的。

2. 解：

(1) 不反应，因为甲烷的酸性比二环[1.1.0]丁烷弱。

(2) 不反应，因为甲基正离子的稳定性不如乙腈甲基正离子。

(3) 反应，因为三氟甲烷的酸性比甲烷大。

第7章　有机化合物的芳香性

7.1　芳香性、非芳香性、反芳香性、同芳香性及反同芳香性的判断

芳烃一般具有苯环结构，它们是环状闭合共轭体系，π 电子高度离域，体系能量低，较稳定。在化学性质上表现为易进行亲电取代反应，不易进行加成和氧化反应，即具有不同程度的芳香性。是不是具有芳香性的化合物一定具有苯环？1931 年德国化学家 Hückel 从分子轨道理论的角度，对环状多烯烃（亦称轮烯）的芳香性提出了如下规则，即 Hückel 规则。其要点是：化合物是轮烯，共平面，它的 π 电子数为 $4n+2$（n 为 0，1，2，3…，n 整数）。1954 年 Platt 提出了周边修正法，对于多环芳烃可以忽略中间的双键而直接计算外围的电子数，对 Hückel 规则进行了完善和补充。我们经过认真分析，简化了利用 Hückel 规则判断化合物芳香性的步骤，具体内容如下：

7.1.1　芳香性的判断

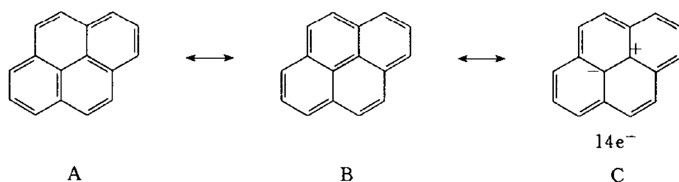
化合物具有芳香性(aromaticity)具备的条件是：轮烯，π 电子与 p 电子总数为 $4n+2$，共平面，即共面的原子均为 sp^2 或 sp 杂化。

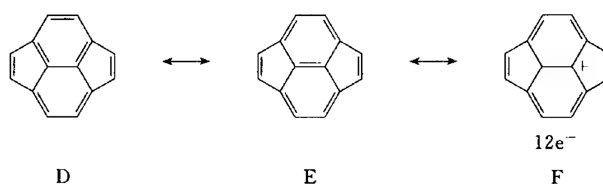
有了上述原则，在判断化合物芳香性时，还会出现一些具体问题，我们处理的方法如下：

1. 经典结构式的写法

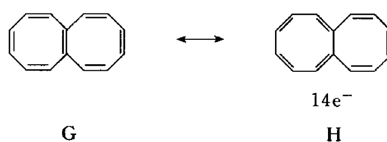
画经典结构式时，应使尽量多的双键处在轮烯上，处在轮烯内外的双键写成其共振的正负电荷形式，将出现在轮烯内外的单键忽略后，再用 Hückel－Platt 规则判断。

如下面的稠环烃化合物 A 和 D 周边分别有双键 6 个和 5 个，此时直接用 Hückel－Platt 规则判断它们的芳香性就会造成错误。所以首先应将他们改写成尽量多的双键处在轮烯上的 B 和 E 式，B 和 E 分别有双键 7 个和 6 个，将内部的双键写成其共振的正负电荷形式 C 和 F 后，将出现在轮烯内外的单键忽略后，用 Hückel－Platt 规则判断得 A 为芳香性物质，D 不是芳香性物质。



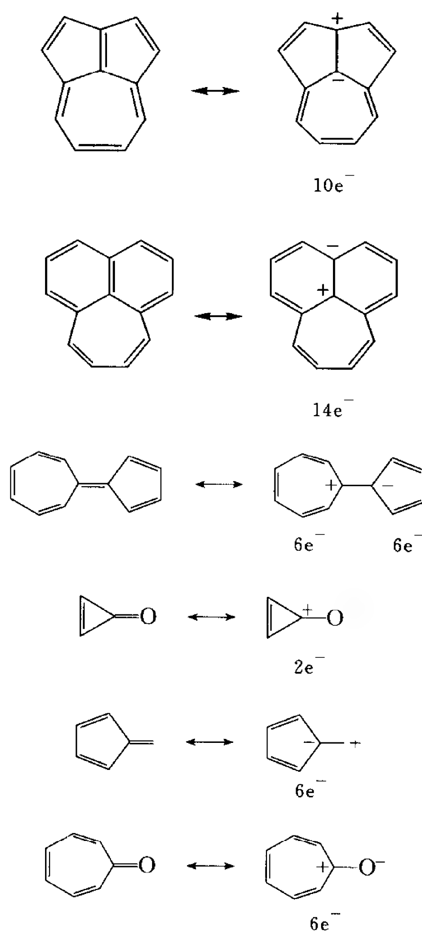


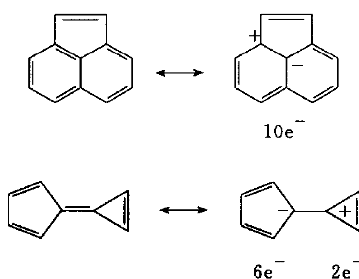
同理，将 G 写成 H 形式后，很容易判断出也是芳香性物质。



2. 双键的处理方法

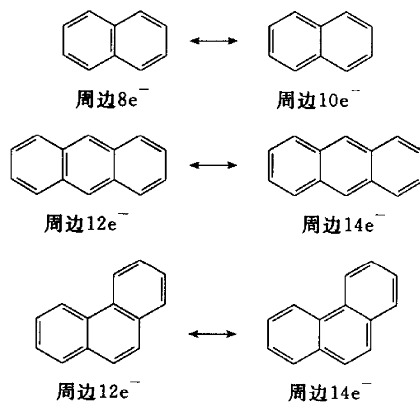
与轮烯直接相连的双键在计算电子数时，将双键写成其共振的电荷结构，负电荷按 2 个电子计，正电荷按 0 计，内部不计。如下列物质均有芳香性：





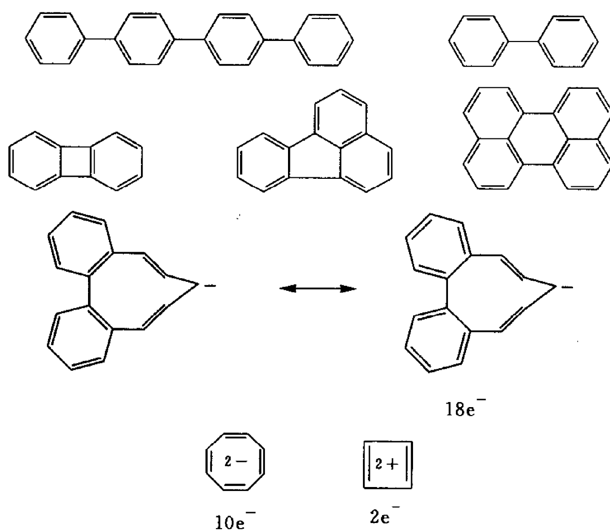
3. 轮烯内部共面的单键

轮烯内部通过单键相连，且单键碳与轮烯共用，单键忽略后，下列物质萘、蒽、菲均有芳香性：



4. 轮烯外部单键

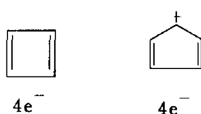
轮烯外部通过单键相连，且单键碳与轮烯共用，单键忽略后，分别计算单键所连的轮烯的芳香性。下列物质均有芳香性：



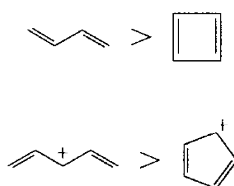
7.1.2 反芳香性的判断

化合物具有反芳香性(antiaromaticity)的条件是:轮烯,π 电子与 p 电子总数为 $4n$,共平面,即共面的原子均为 sp^2 或 sp 杂化。

它的稳定性小于同类开链烃。例如,环丁二烯、环戊二烯正离子均是反芳香性的物质:



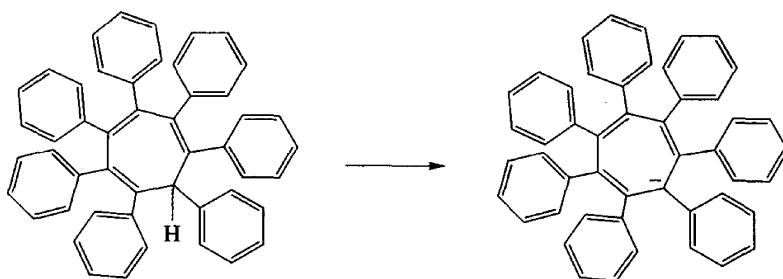
其稳定性:



环丁二烯只有和铁、镍络合时才能较稳定的存在:



而七苯基环庚三烯很难变成七苯基环庚三烯负离子。

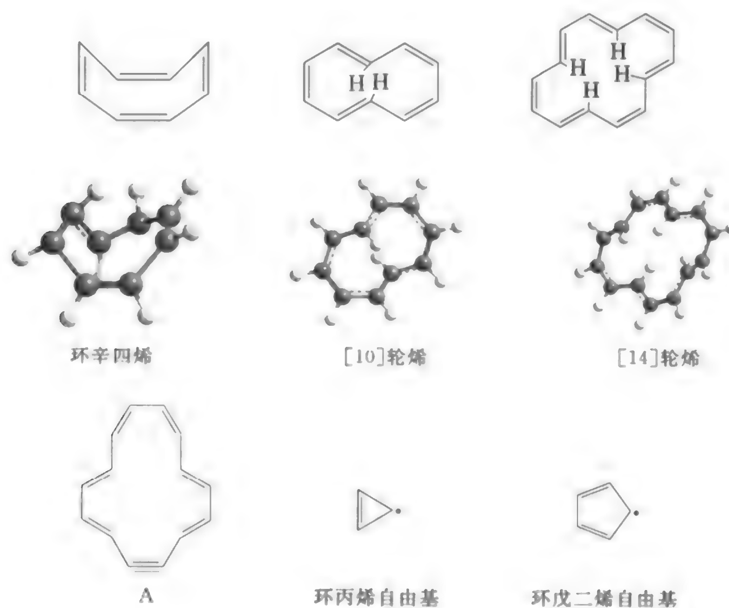


总之,除环辛四烯外,具有 $4n\ \pi$ 结构的轮烯一般都是反芳香性的物质。

7.1.3 非芳香性的判断

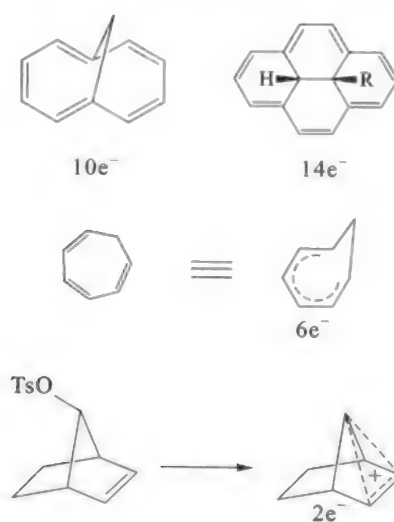
分子不共平面的多环烯烃或电子数是奇数的中间体都是非芳香性(nonaromaticity)的物质。例如,环辛四烯、[10]轮烯、[14]轮烯等。[10]轮烯、[14]轮烯均是由于内 H 的位阻使其不能共面。如将[10]轮烯中的两个 H 去掉,改用单键相连变成萘,由于消除了两个 H 的位阻,而具有芳香性。将[14]轮烯中的一个双键换成三键,同样由于消除了两个 H 的位阻,而具有芳香性

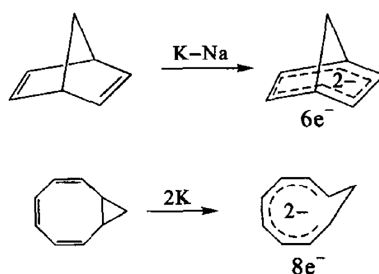
(A)。环戊二烯自由基、环丙烯自由基等，由于电子数是奇数，都是非芳香性的物质，其稳定性与开链烃相近。



7.1.4　同芳香性的判断

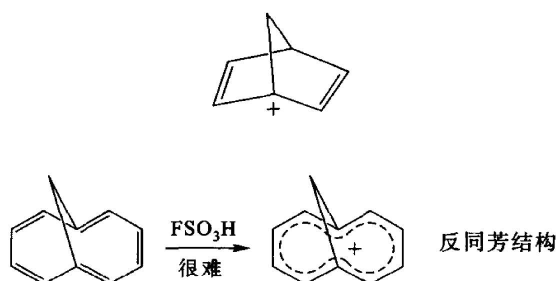
同芳香性(homoaromaticity)是指共平面，π 电子与 p 电子总数为 $4n+2$，共面的原子均为 sp^2 或 sp 杂化的轮烯上带有不与轮烯共面的取代基或桥。例如：



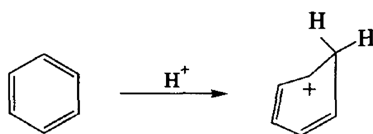


7.1.5 反同芳香性的判断

反同芳香性(antihomoaromaticity)是指共平面,π 电子与 p 电子总数为 $4n$,共面的原子均为 sp^2 或 sp 杂化的轮烯上带有不与轮烯共面的取代基或桥。例如:



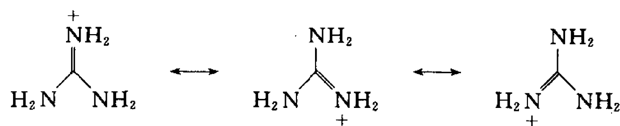
苯是富有电子的,具有碱性,但也较难与质子结合。



在通常情况下,具有芳香结构或同芳结构的物质不易得到电子或失去电子成为反芳结构或反同芳结构的 $4n$ 体系,因为芳香结构或同芳结构比反芳结构或反同芳结构的稳定性好。

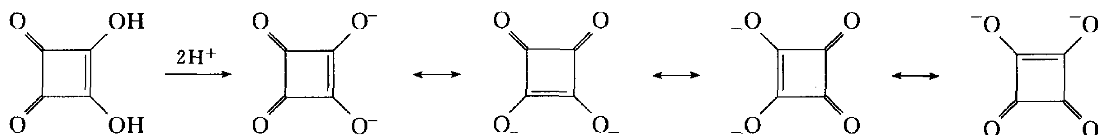
7.2 Y芳香性

胍是较强的碱,因为它的共轭酸是具有芳香性结构的物质。



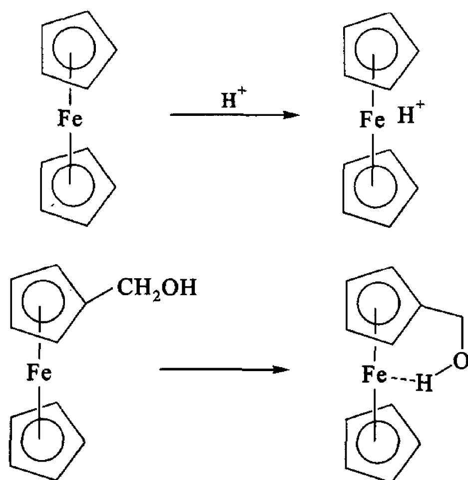
7.3 方克酸类

方克酸是一类较强的酸，$pK_{a_1}=1.5$，$pK_{a_2}=3.5$，因为其共轭碱是非常稳定的芳香结构。



7.4 二茂铁类物质

茂类物质与金属形成特殊的大 π 键，其电子云平均化，茂环上可发生四大取代反应，具有芳香性。如二茂铁是非常稳定的化合物，其中 Fe 原子由于电子云密度升高，不仅可以和质子结合，而且可以形成氢键。



7.5 关于芳香性的新概念

关于芳香性的概念，随着化学科学的发展而不断的变化。19 世纪末，人们认为具有高度不饱和的烃，易发生取代反应的而不易发生加成反应的物质具有芳香性。但也有许多例外，如蒽、菲与 Br_2 发生加成反应，蒽发生 Diels－Alder 反应，二茂铁与 Br_2 发生氧化反应，形成二茂铁氧离子溴化盐，不发生取代反应。这些芳香性物质显示出了烯烃的性质。

20 世纪初，人们用热力学定义芳香性，通过比较苯和环己三烯的氢化焓发现，苯的氢化焓

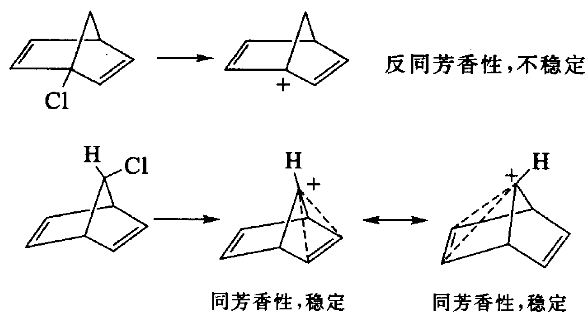
(208.5 kJ·mol^{-1})比环己三烯的氢化焓(359.2 kJ·mol^{-1})少 150.7 kJ·mol^{-1},认为这是由于共振而稳定的,但将之用于其他芳烃时,却存在较大误差。1959 年,Albert 建议用键长来界定芳香性,认为碳环中 C—C 键键长与苯环相近的环状化合物应具有芳香性。但这样的设定例外太多,如环戊二烯正离子和环戊二烯负离子的 C—C 键键长分别为 0.142 5 nm 和 0.141 4 nm,但前者是反芳香性物质,而后者是芳香性物质。

20 世纪末,人们认为从物理角度看芳香性物质有反磁环流现象,并将具有反磁环流的物质称为芳香性物质,而反芳香性物质是顺磁环流的物质。为了排除其他因素的干扰,将抗磁化系数的提高作为芳香性的定义。

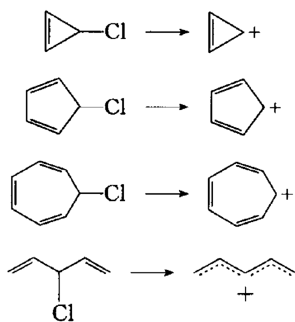
7.6 在有机化学中的应用

7.6.1 亲核取代反应

桥头卤代烃既不易发生 S_N2 反应(空间位阻),也不易发生 S_N1 反应,下面结构的桥头卤代烃因为生成的中间体为反同芳结构,不稳定,因此更不易反应。而桥上的卤原子反应迅速,因为生成的中间体是具有同芳结构的环丙烯正离子,所以稳定。

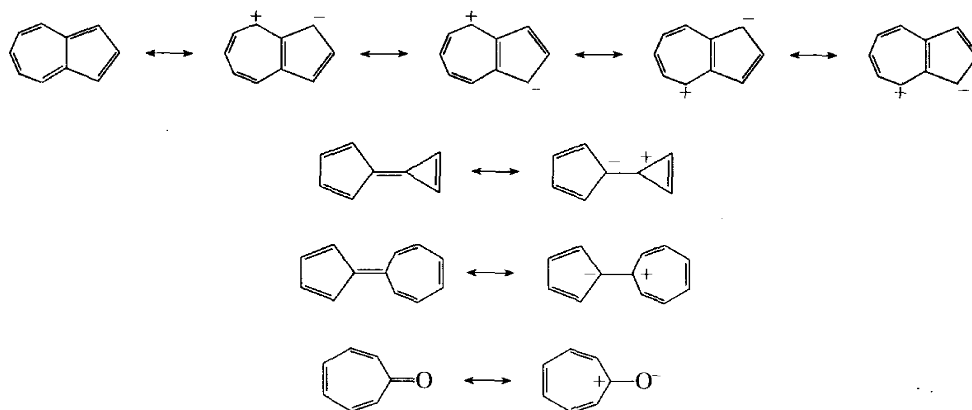


同理,3-氯环丙烯、7-氯环庚烯由于能形成芳香性中间体而稳定,这类卤代烃反应活性高;而 5-氯环戊二烯由于生成反芳结构中间体,能量高,而不易进行 S_N1 反应。因此,它的反应活性低于开链的 3-氯-1,4-戊二烯。



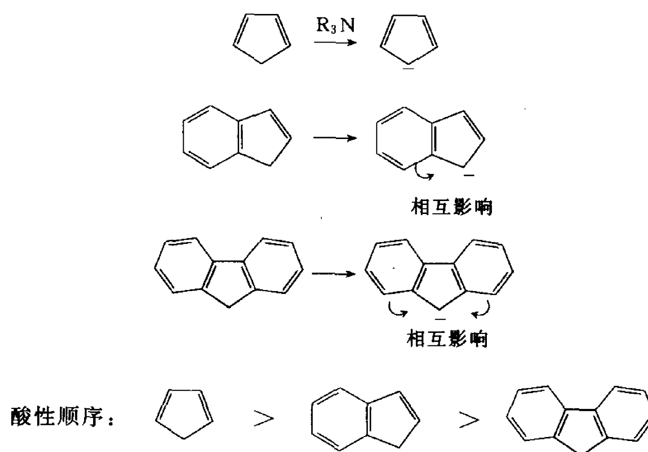
7.6.2 偶极矩

一些化合物由于能形成稳定的芳香性结构而产生较大的偶极矩。例如：

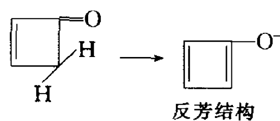


7.6.3 酸碱性

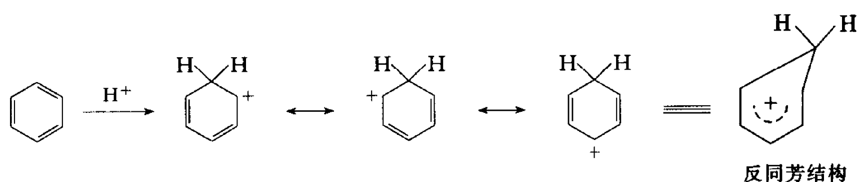
若共轭碱是芳香性结构，则其共轭酸的酸性较大。如环戊二烯的酸性比开链戊二烯大 20 倍，而苯并环戊二烯和二苯并环戊二烯由于其共轭碱受芳香环的影响而减弱。



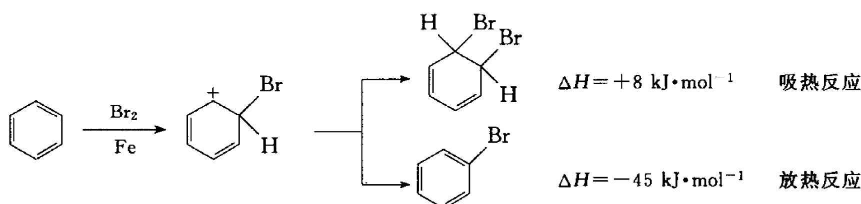
环丁烯酮由于其共轭碱是反芳香性的结构，不稳定，而呈现弱酸性。



苯环有较大的电子云密度，但碱性很弱，只有在强酸中才能形成具有反同芳香性的共轭酸。



二烯烃的亲电加成与苯的亲电取代反应中间体极为相似，均生成 p－π 共轭的碳正离子，但前者是加成反应，而后者是取代反应，原因是前者发生加成反应，生成稳定的产物；而后者通过去掉一个氢，生成稳定的苯环。



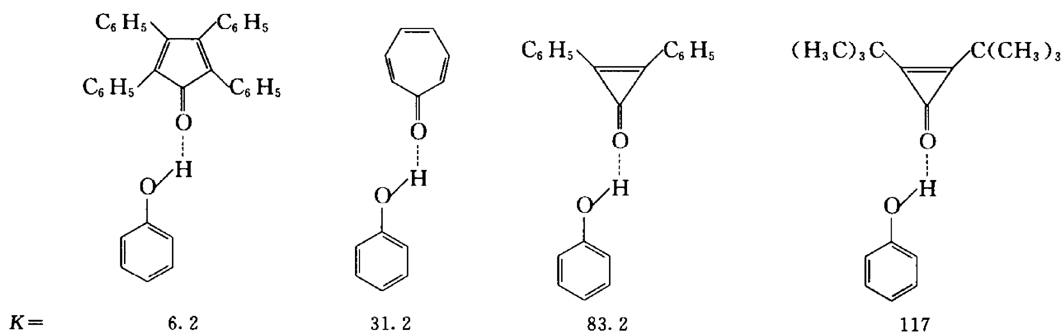
思考题

1. 判断下列物质的芳香性。



Vogel E. Angew Chem Int Ed Engl. 1974，13：732.

2. 利用羰基氧与苯酚形成氢键，通过测定形成氢键的键能，可以定性地了解羰基氧的碱性。下列化合物与苯酚形成氢键的平衡常数如下，试排列化合物的碱性及芳香性顺序。

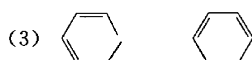
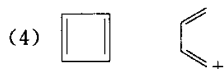


Bostwick D，Henneike H F. J Am Chem Soc. 1975，97：1505.

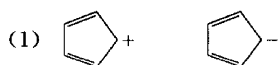
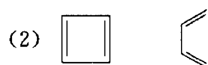
习　题

1. 比较下列各组物质的稳定性。

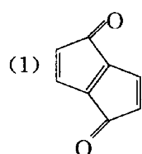
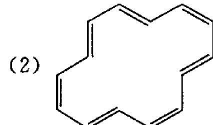
(1) 
(2) 

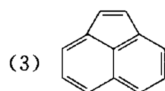
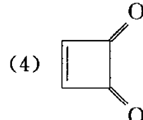
(3) 
(4) 

2. 比较下列双烯体进行 Diels－Alder 反应的快慢。

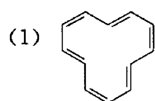
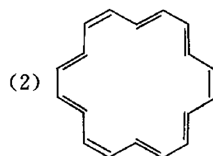
(1) 
(2) 

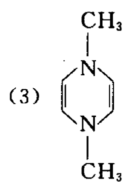
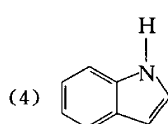
3. 下列物质哪些具有芳香性？

(1) 
(2) 

(3) 
(4) 

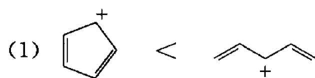
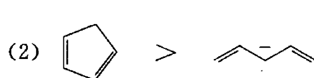
4. 下列物质哪些具有反芳香性？

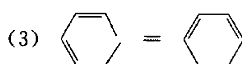
(1) 
(2) 

(3) 
(4) 

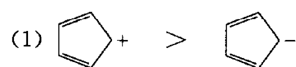
习题参考答案

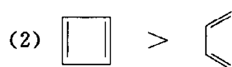
1. 解：对于结构相似、碳原子数目相同的化合物来说，其稳定性的顺序是：芳香性物质＞同芳香性物质＞非芳香性物质＞反同芳香性物质＞反芳香性物质。

(1) 
(2) 

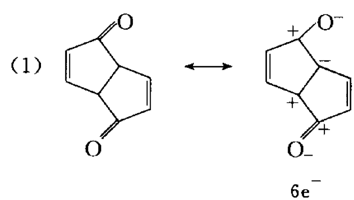
(3) 
(4) 

2. 解：

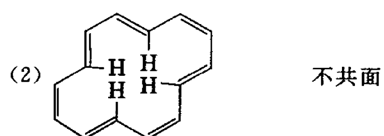
(1) 

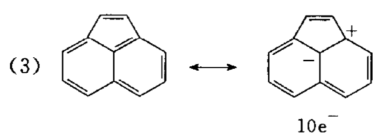
(2) 

3. 解：

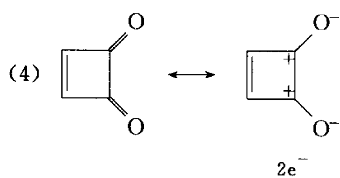
(1) 

6e⁻

(2) 

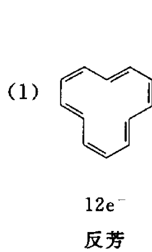
(3) 

10e⁻

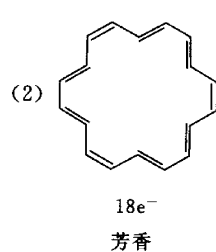
(4) 

2e⁻

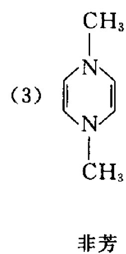
4. 解：

(1) 

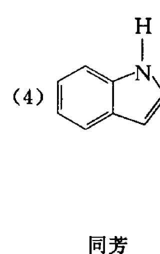
12e⁻
反芳

(2) 

18e⁻
芳香

(3) 

非芳

(4) 

同芳

第8章 立体化学

8.1 有机分子的异构体

8.1.1 异构体的种类

分子式相同而构造(即化合物中键的特定结合方式和原子的顺序)不同的各种化合物之间互称为同分异构体,简称异构体。异构体的种类很多,包括碳链异构、官能团异构、官能团位置异构、互变异构、差向异构和立体异构。立体异构中又包括构型异构和构象异构。

分子的异构体
- 碳链异构,如 C—C—C—C—C—C　C—C—C(—C)—C—C
- 官能团异构,如 OH　O
- 官能团位置异构,如 OH　OH
- 互变异构,如 O　O ⇌ OH　O
- 差向异构,如 HOH_2C—C(H)(OH)—C(H)(OH)—C(H)(OH)—C(H)(OH)—C(H)=O ⇌ HOH_2C—C(H)(OH)—C(H)(OH)—C(H)(OH)—C(=O)—C(H)(OH)—H
- 立体异构
  - 构型异构
    - Z,E;顺,反
    - R,S;D,L
  - 构象异构

8.1.2 构型表示法

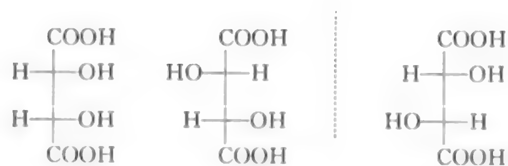
1. 楔形式

以乳酸为例。



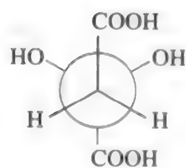
2. Fischer 投影式

以酒石酸为例。



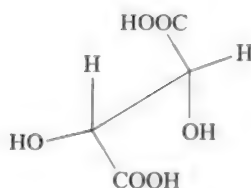
3. Newman 式

以酒石酸为例。



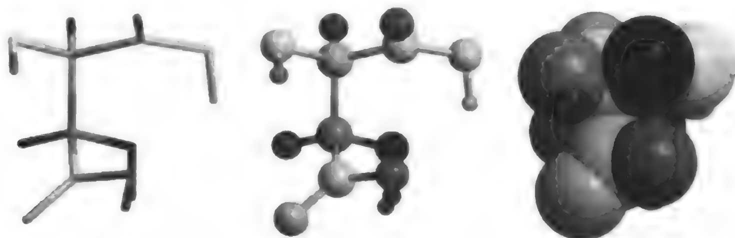
4. 棒状式

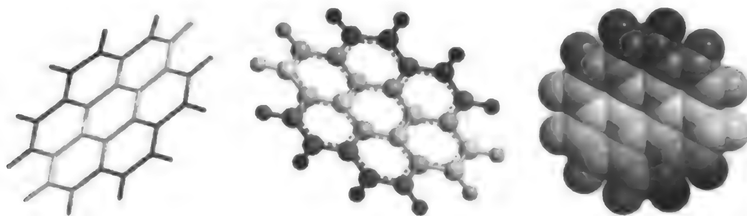
以酒石酸为例。



5. 三维图形

利用 ChemDraw 绘图工具，很容易得到三维图形。例如：





8.1.3 空间张力和分子力学

一个分子总是要采取能使其总能量为最低的几何形状。最低能量几何形状有一定程度的张力，其大小决定于它的结构参数偏离它们的理想值的程度。

总的空间能为

$$E_{空间}=E_r+E_\theta+E_\phi+E_d$$

式中，E_r 是与单键键长伸缩的有关能量增值；E_θ 是键角变形的张力能；E_ϕ 是扭转张力；E_d 是由于原子或基团之间非键相互作用结果产生的能量增值。

键的伸长：

$$E_r=0.5k_r(r-r_0)^2$$

式中，k_r 是伸长力常数，r 是伸长后键长，r_0 是正常键长。

键角弯曲：

$$E_\theta=0.5k_\theta(\Delta\theta)^2$$

式中，k_θ 是弯曲力常数，$\Delta\theta$ 是键角与其正常键角的偏离值。

扭转张力是扭转角的正弦函数。扭转张力为

$$E_\phi=0.5V_0(1+\cos 3\phi)$$

式中，V_0 是旋转张力，ϕ 是扭转角。

非键相互作用能的贡献是最难估算的，它可以是吸引作用，也可以是排斥作用。

伦敦力或色散力：每个原子在另一原子作用下电子的相互极化作用，产生了吸引力，这种吸引力称为伦敦力或色散力。伦敦力的变化与核间距的六次方成反比。

8.2 有机分子的构象

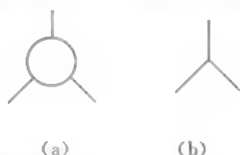
8.2.1 绕单键旋转的构象

1. 烷烃

对简单烃类化合物来说，交叉式构象相当于势能极小值，重叠式构象相当于势能极大值。交

叉式构象中的对位交叉式比邻位交叉式稳定。

一个碳原子上的氢原子被甲基取代后，使旋转能增加大约2.5 kJ·mol^{-1}。乙烷中的旋转能是 12 kJ·mol^{-1}。在乙烷的无数个构象异构体中，有两个典型的构象异构体，这两个构象可用 Newman 式表示(图 8-1)。Newman 式是把 C—C 键轴对着观察者进行投影。图8-1(a)所示表示离观察者远的碳原子上的三个 C—H 键，图 8-1(b)表示离观察者近的碳原子上的三个 C—H 键。



(a) (b)

图 8-1 Newman 式表示式

用近、远两个 C—H 键所在平面(二面角)θ 表示旋转角度，由重叠式构象旋转 60°变成交叉式构象。在旋转角 θ 为 0°、120°、240°时为重叠式构象，θ 为 60°、180°、300°时为交叉式构象，见图 8-2。

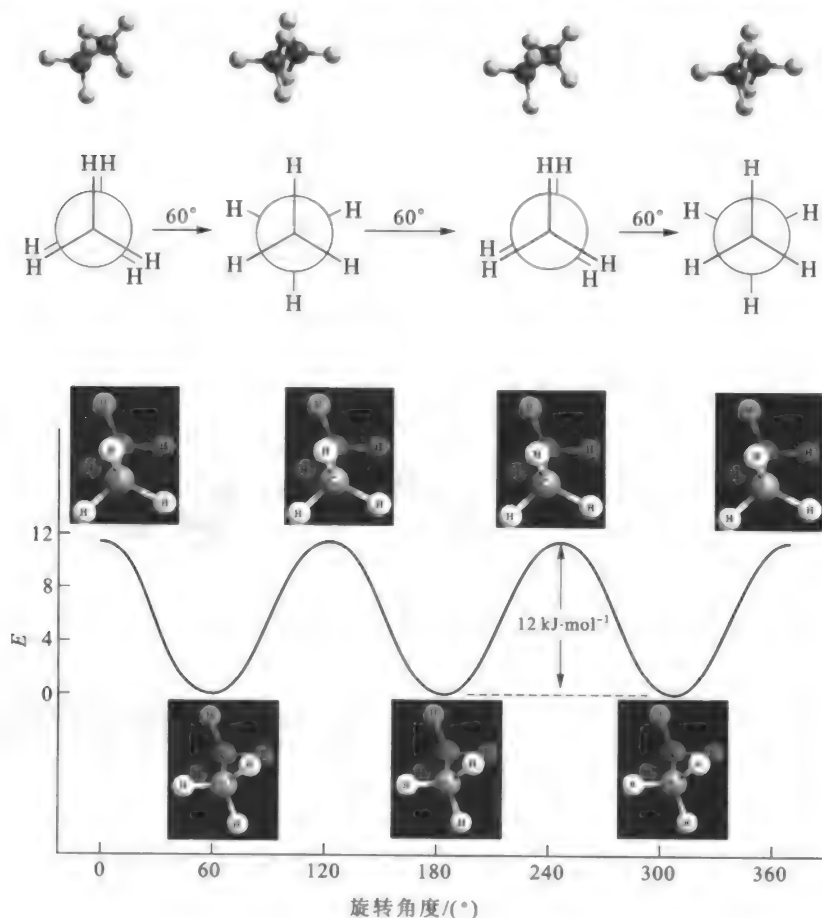


图 8-2 乙烷典型构象的能量

丁烷的构造比乙烷复杂，图 8-3 是丁烷沿 $C_2—C_3$ 键旋转所形成的构象及能量变化图。

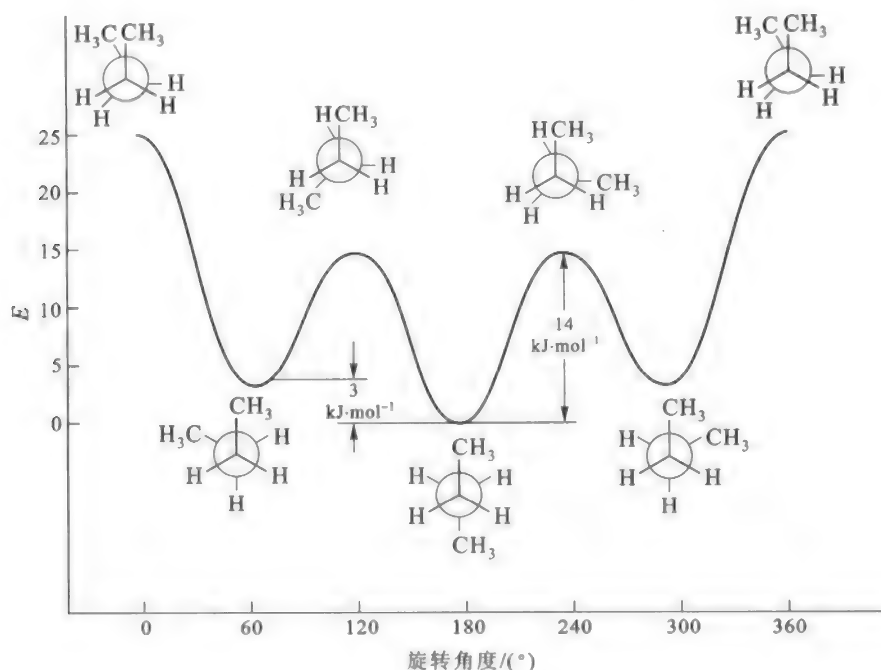
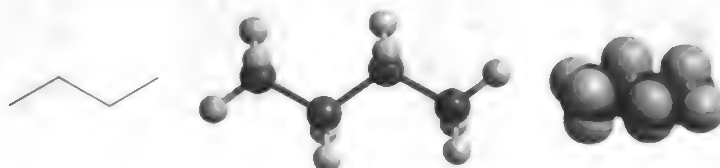
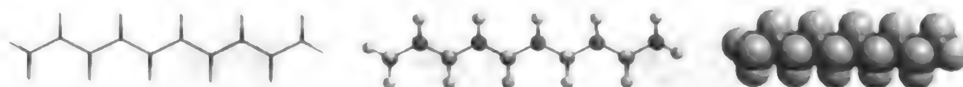


图 8-3 丁烷典型构象的能量

丁烷分子绕 $C_1—C_2$ 或 $C_3—C_4$ 的 σ 键旋转也可以产生不同的构象。但是最稳定的构象是反交叉式，四个碳原子呈锯齿状排列，相邻两个碳原子上的 C—H 键处在交叉式的位置：



其他碳数的正构链烷烃，其碳原子也呈锯齿状排列，相邻两碳原子上 C—H 键都是交叉式。



2. 烯烃

围绕烯烃的 $sp^2—sp^3$ 键的重叠式构象占优势是一个普遍现象，如图 8-4 所示，1-丁烯的构象 A 和 B 为重叠式，构象 C 和 D 为交叉式。稳定的旋转异构体是重叠式构象 A 和 B。构象 B（氢重叠式）比 A（甲基重叠式）更稳定一些，焓差大约为 0.15 kJ·mol^{-1}。

在 1,3-丁二烯的构象中，两个双键是共平面的，以便使电子离域时做有效的轨道重叠。

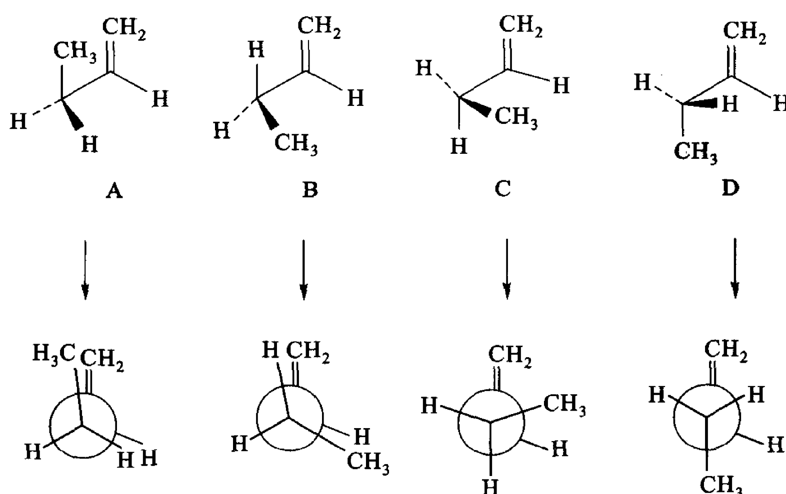
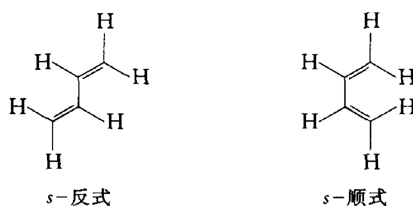


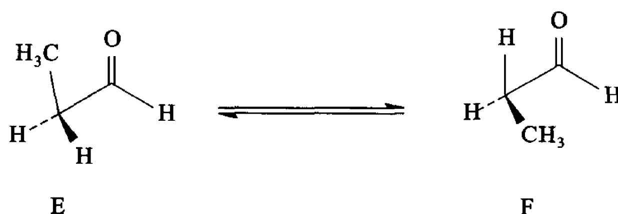
图 8-4 1-丁烯的典型构象

1,3-丁二烯的两种共平面构象称为 *s*-反式和 *s*-顺式。*s*-反式构象是 1,3-丁二烯的最稳定构象。

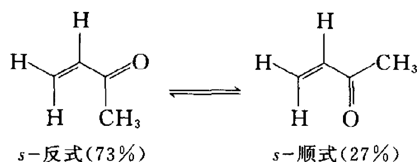


3. 羰基化合物

羰基化合物的优势构象也是重叠式而不是交叉式,对醛、酮来说与羰基重叠的是烷基而不是氢,这种情况在酮中比在醛中更明显。如下式 E 比 F 能量低 3.8 $kJ \cdot mol^{-1}$。



α,β-不饱和羰基化合物与 1,3-二烯类似,要有利于体系 C═C—C═O 中各原子的共平面性。重要的旋转异构体是 *s*-反式和 *s*-顺式构象。



8.2.2　绕双键旋转的构象

绕双键的旋转需要破坏 π 键，因此需要有较高的能量。2-丁烯的稳定结构是(Z)-2-丁烯和(E)-2-丁烯。由于(E)-2-丁烯两个甲基相距较远，其能量比(Z)-2-丁烯低 4.2 $kJ \cdot mol^{-1}$。图 8-5 是(Z)-2-丁烯到(E)-2-丁烯的能量变化图。

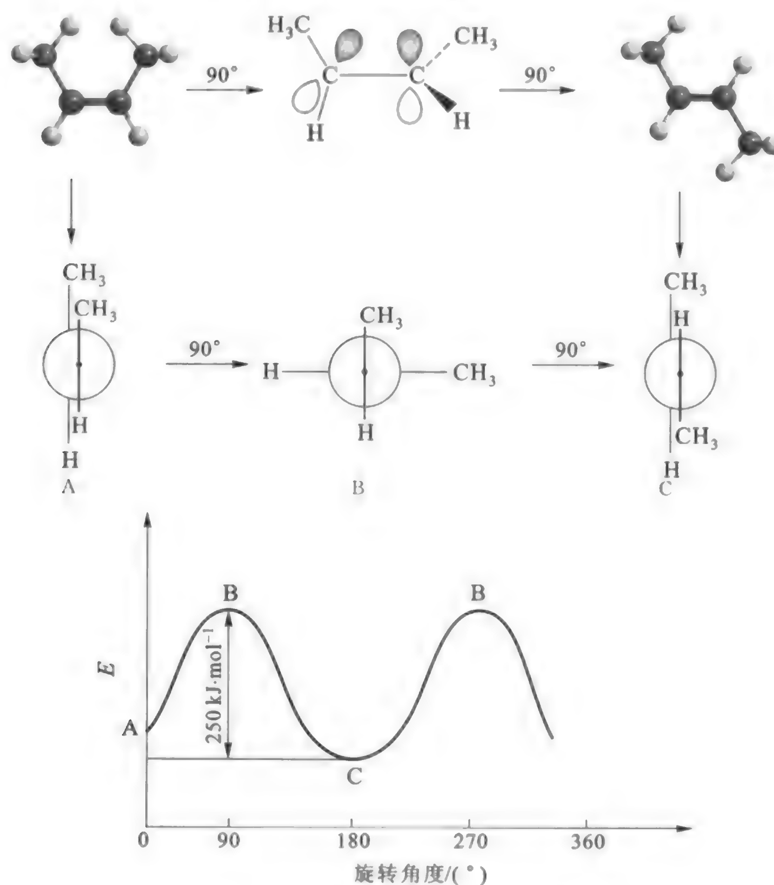
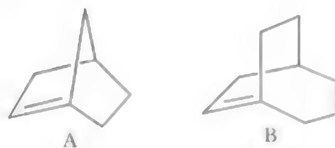


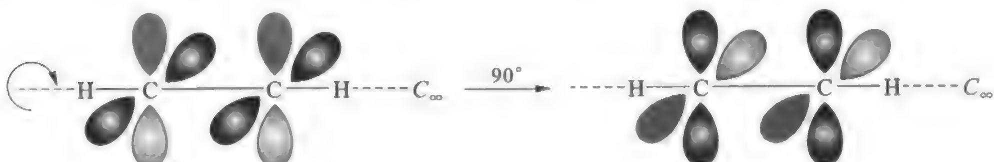
图 8-5　(Z)-2-丁烯到(E)-2-丁烯的能量变化图

同理，存在 Z,E 异构体的 N═N、C═N 也有类似现象。根据 Bredt 规则，双键不能存在于桥头碳上，由于环的刚性，这时不能保证双键在同一个平面上。即不存在双环[2.2.1]-1-庚烯(A)，而只有双环[2.2.1]-2-庚烯存在。当环变大，刚性减小，双键就可以存在于桥头碳上，如二环壬烯(B)。



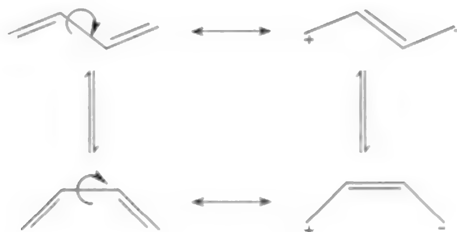
8.2.3 绕三键旋转的构象

在乙炔分子中，两个 π 键是相互垂直的，它是 C_∞ 对称分子，可以自由旋转。



8.2.4 绕共轭双键中的特殊单键旋转的构象

在丁二烯分子中，由于共轭效应的原因，其中的单键明显缩短，绕之旋转，要破坏两个 π 键，产生一个新的 π 键。如下所示：



8.2.5 环己烷衍生物的构象

1. 环己烷的构象

X 射线衍射和电子衍射证明，环己烷最稳定的构象是椅型构象，这个椅型比起利用四面体分子模型所得到的椅型稍微平展一些。与"理想的"椅型构象 60°的扭转角相比，它的扭转角为 55.9°，并且直立式 C—H 键不是完全平行的，而是向外偏出 7°。C—C 键键长是 0.1528 nm，C—H 键键长是 0.1119 nm 和 C—C—C 夹角是 111.05°。

环己烷的另外两个较稳定的构象是扭曲型和船型。扭曲型和船型构象都不如椅型构象稳定。由于重叠式相互作用使扭曲型和船型的扭转张力增加而变得不稳定，扭曲型构象的张力能为 21 $kJ \cdot mol^{-1}$左右，船型构象的张力能为 26.7 $kJ \cdot mol^{-1}$左右，都比椅型构象的能量大。此外，船型构象由于两个"船头桅杆"氢之间的 van der Waals 排斥力的作用而变得更加不稳定了。这两个氢彼此相距约 0.183 nm，这个距离比它们的 van der Waals 半径之和 0.24 nm 小得多。

环己烷由于围绕碳－碳键的旋转而使椅型之间互相转化，称为构象翻转。可能经过两个途径（途径 A 和途径 B），如图 8－6，8－7 所示。

途径 A

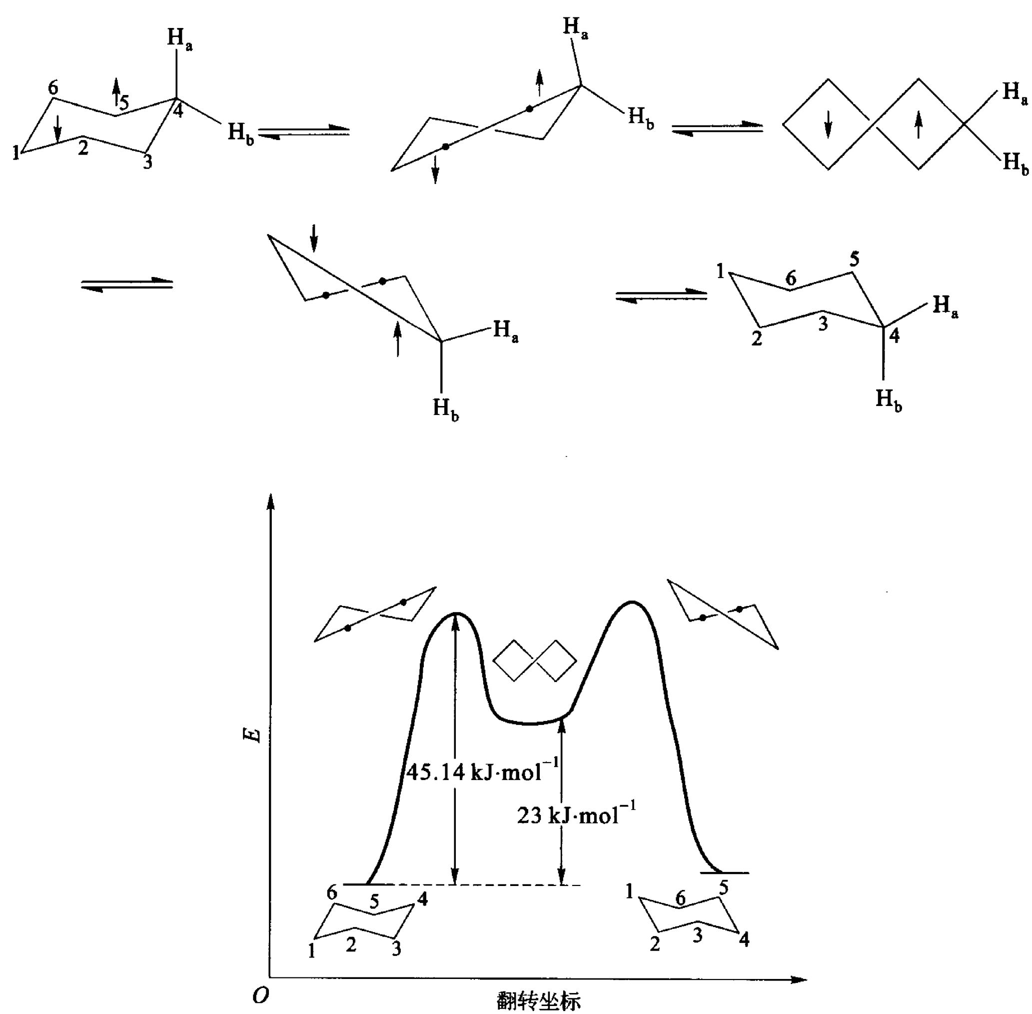
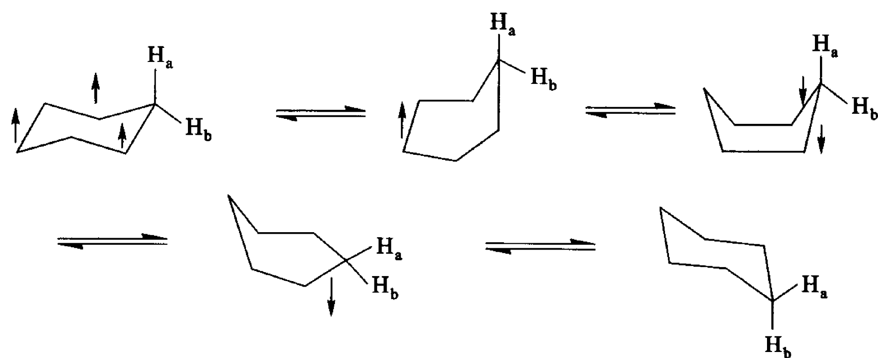


图 8-6 途径 A

途径 B



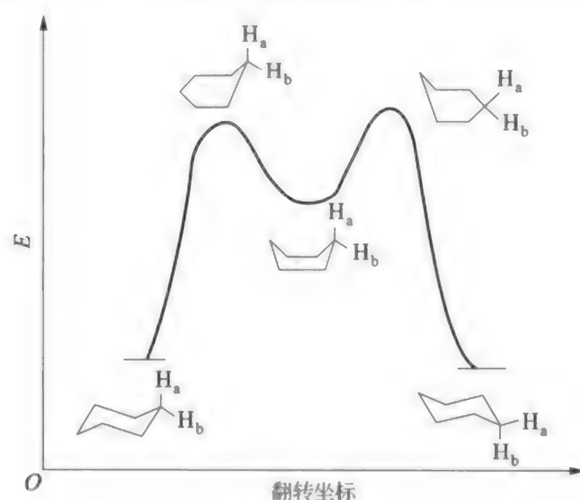
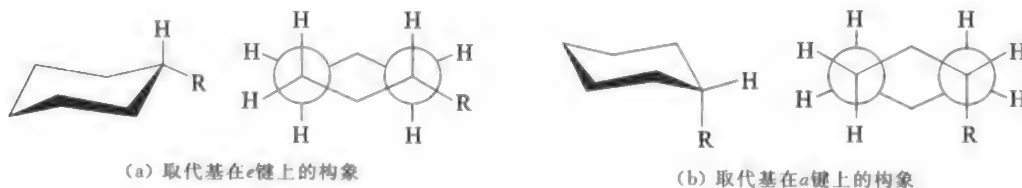


图 8-7 途径 B

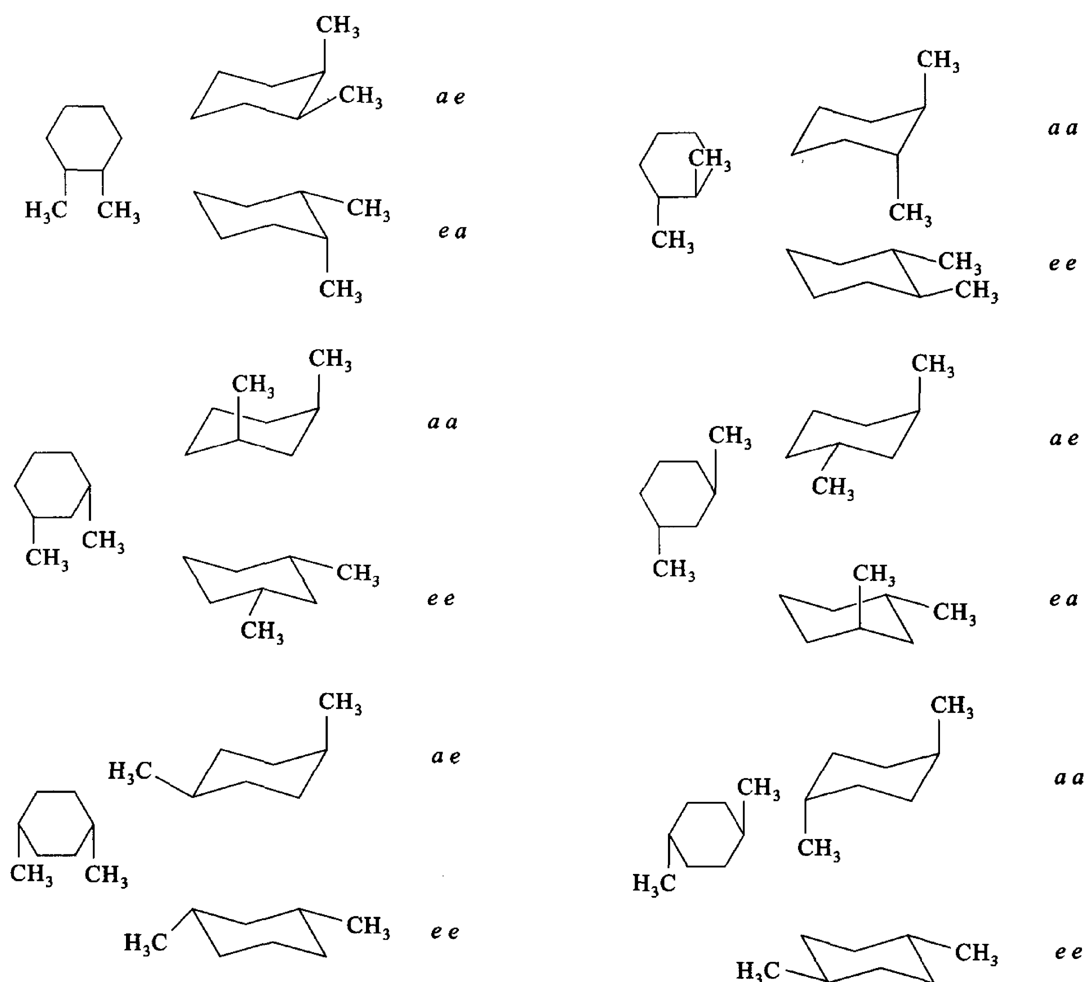
当翻转完成后，椅型构象中处于直立式的全部取代基都变为平伏式，反之亦然。单取代的环己烷的取代基可以在 e 键或 a 键，所以可以形成不同构象。因为 e 键上取代基与碳架处于对位交叉式，而 a 键上取代基与碳架处于邻位交叉式，对位交叉式比邻位交叉式稳定，一取代环己烷取代基在 e 键上比在 a 键上的构象稳定，一般以 e 键的构象为主：



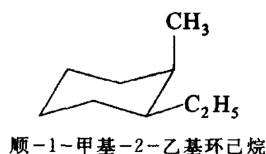


2. 二甲基环己烷的构象

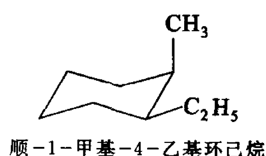
二甲基环己烷可分为 1,2-二甲基环己烷、1,3-二甲基环己烷和 1,4-二甲基环己烷，它们的构象如下：



两个取代基不同时，体积较大的基团在 e 键上是占优势构象。如顺－1－甲基－2－乙基环己烷和顺－1－甲基－4－乙基环己烷的优势构象是：



顺－1－甲基－2－乙基环己烷

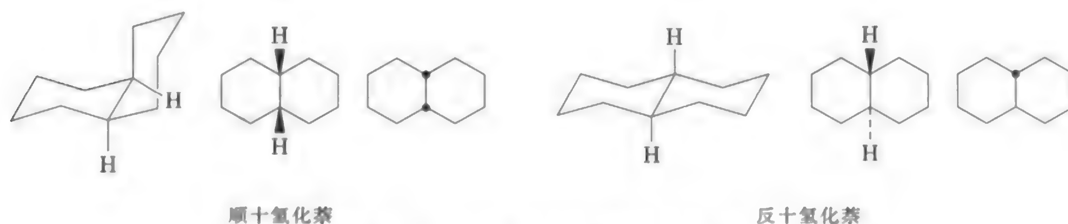


顺－1－甲基－4－乙基环己烷

3. 多环化合物的构象

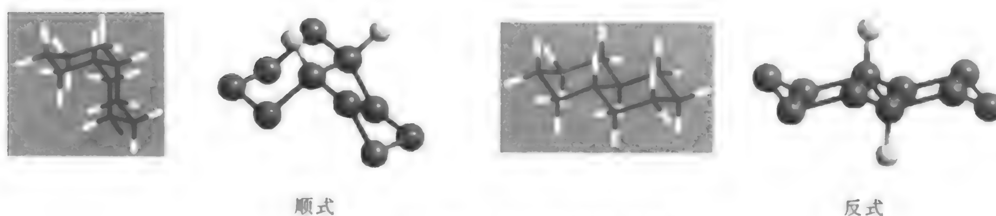
（1）十氢化萘的构象　二环[4.4.0]癸烷的习惯名称为十氢化萘，十氢化萘是萘的完全加氢产物。它有顺、反两种椅型构象，均为通过一条边稠合的椅型环己烷构成，如图8－8所示。因为反式的分子结构比较平展，能量较低，而顺式的分子结构中，环下方的几个 a 键氢原子比较拥挤，能量高，不稳定，所以，反式比顺式稳定，如图8－9所示。在常温下，不能通过C—C键的转动使

两者相互转化。



顺十氢化萘　　　　反十氢化萘

图 8-8　顺、反十氢化萘的优势构象



顺式　　　　反式

图 8-9　顺、反十氢化萘的模型

（2）稠环类化合物构象　稠环类化合物的构象可以简单地看成环己烷的 1,2-、1,3-、1,4-取代物。当 1,2-取代时，反式优势构象是 *ee*，顺式优势构象是 *ae*；当 1,3-取代时，反式优势构象是 *ae*，顺式优势构象是 *ee*；当 1,4-取代时，反式优势构象是 *ee*，顺式优势构象是 *ae*。例如：



将 B 环看成 A 环的 1,2-取代基，顺-1,2-取代的优势构象是 *ae* 键，环残基是大基团，处在 *e* 键上，因此画 B 环相当于延长 A 环的 *ae* 键。

又如：



三环 A、B、C 与上例二环结构相近，将 B 看成 A 的取代基，将 C 看成 B 的取代基，同时注意三个环之间的关系。12 位与 14 位的 H 方向相同；5 位与 7 位的 H 方向相同；7、12 位和 5、14 位的 H 方向相反。图 8-10、图 8-11 是全氢蒽和菲的构象。

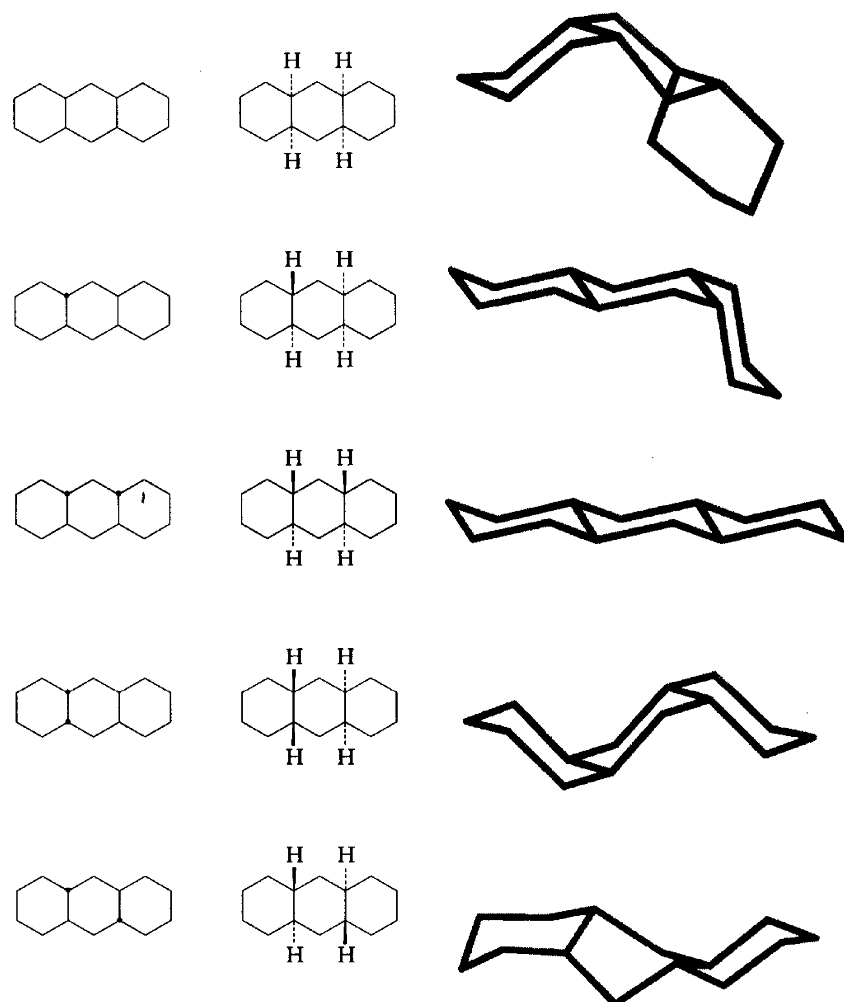
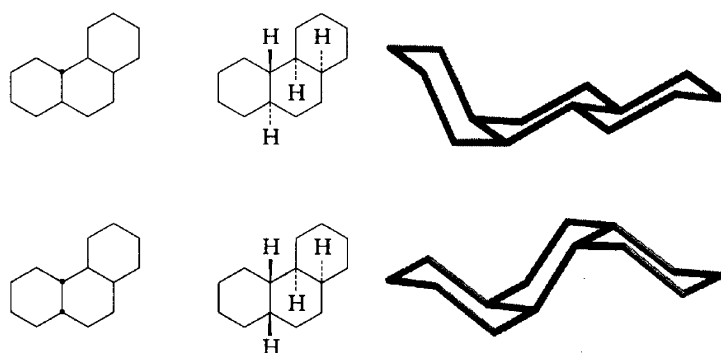


图 8-10　全氢蒽的构象



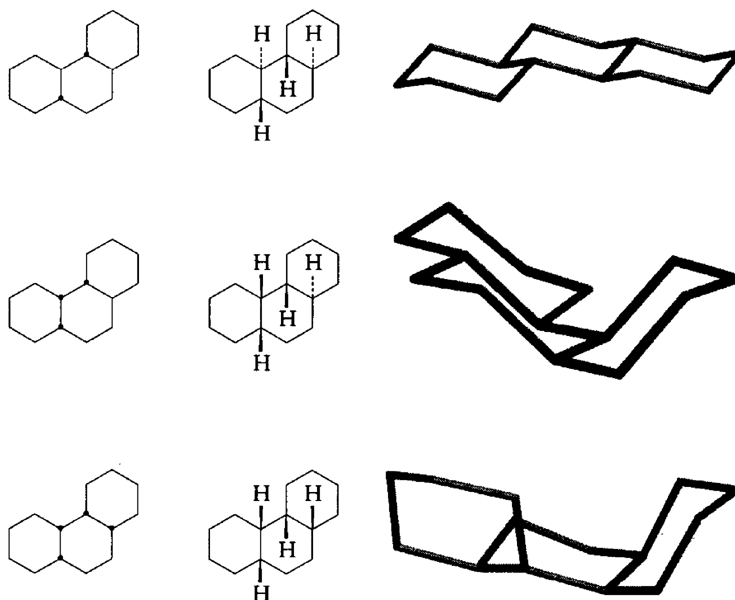


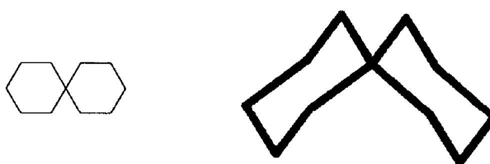
图 8-11 全氢菲的构象

思考题

1. 多环脂烃中，环己烷环是否一定是椅型稳定，举例说明。
2. 取代环己烷中，什么情况下大基团在 a 键上是稳定的。

8.2.6 螺环化合物的构象

由环己烷组成的螺环化合物的构象多以椅型存在。

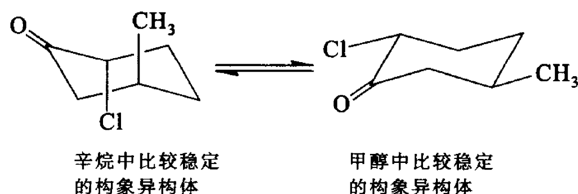


8.2.7 环己酮衍生物的构象

取代环己酮 C_2 上的烷基以平伏键为主，这与开链醛酮的较稳定的构象是一致的。例如，2-甲基环己酮。

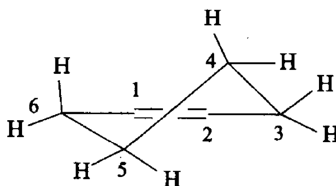


α-氯代酮效应:这是羰基和碳-卤键相互偶极作用的结果。偶极矩较小的构象是卤素为直立式的构象,所以在低介电常数溶剂中有利于这种构象。2-溴-环己酮和2-氯-环己酮在低介电常数溶剂(四氯化碳)中,直立式构象与平伏式构象之比为3:1。



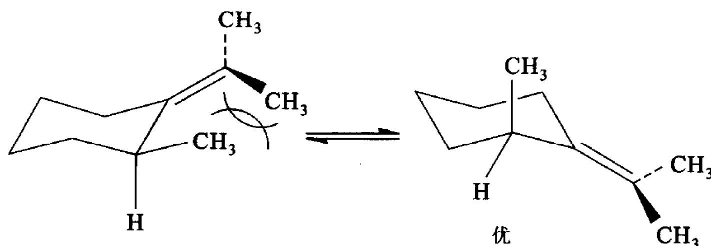
8.2.8 环己烯的构象

环己烯为半椅型构象,在 C_3 和 C_6 上的取代基偏离一般的直立式方向和平伏式方向,通常称之为假直立式的和假平伏式的。



环己烯的半椅型构象

亚烷基环己烷的构象:C_2 上具有中等大小烷基的亚烷基环己烷倾向于采取烷基为直立式的构象,以便解除不利的与亚烷基的 van der Waals 力的相互作用。



8.2.9 除六元环以外的碳环的构象

1. 三元、四元小环的构象

由于几何原因,环丙烷必须是平面的。理论上饱和烃 C 为 sp^3 杂化,键角为 $109°28'$。三碳

环成环碳原子应共平面，内角为 60°，两者自相矛盾，故三元环的结构特殊。根据量子力学计算的结果，C—C—C 键角为 105.5°，H—C—H 键角为 114°，碳原子间并不连成直线，C—C 键是弯曲的。所以环丙烷分子中碳原子之间的 sp^3 杂化轨道是以弯曲键（香蕉键）相互重叠的，如图 8-12 所示。环丙烷分子中存在着较大的张力（角张力和扭转张力），是一个有张力的环，易开环，发生加成反应。

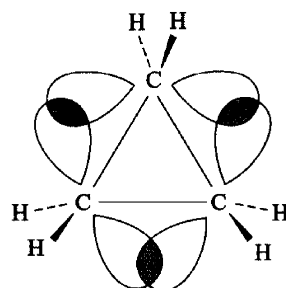
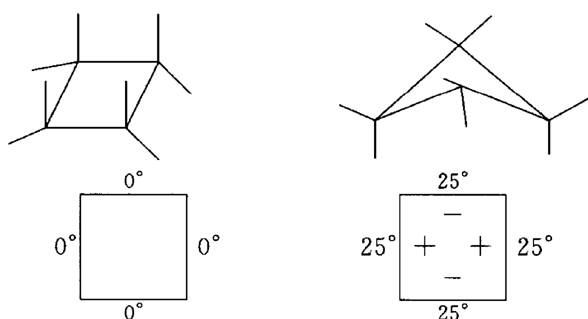


图 8-12 环丙烷的弯曲键

环丁烷是平面和折叠式构象。平面构象相邻的 H 是重叠式，不稳定。折叠式构象两个平面的夹角为 25°。



典型的张力环的能量列于表 8-1 中。

表 8-1 典型张力环的张力能能量*

化合物	能量/(kJ·mol⁻¹)	化合物	能量/(kJ·mol⁻¹)	化合物	能量/(kJ·mol⁻¹)
	115		264.2		284.2
	230.7		267.1		409.6
	110.7		229.5		154.6
	25.9		129.6		434.7
	0		107		30.9

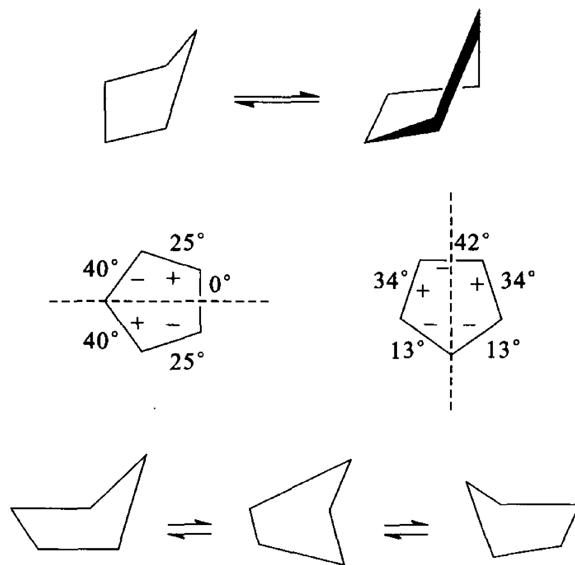
续表

化合物	能量/(kJ·mol⁻¹)	化合物	能量/(kJ·mol⁻¹)	化合物	能量/(kJ·mol⁻¹)
	−7.9		66		372
	5.0		39.3		280
	646.6		401.3		

* 摘自 Carey F A. Advanced Organic Chemistry. 4−th Ed. New York 1990.

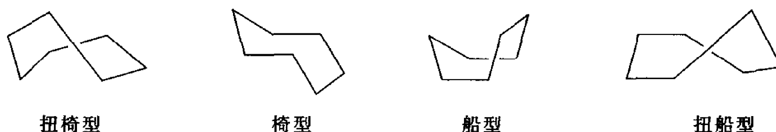
2. 环戊烷的构象

环戊烷是非平面的，其几何形状是信封型或半椅型。五个信封型构象相互转化的这种低能量运动称为假旋转。



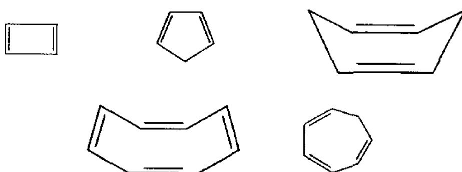
3. 环庚烷的构象

对于环庚烷来说，曾计算出四种构象是特别稳定的，这四种构象中扭椅型最稳定，稳定性最小的是船型。在不同的扭椅型构象之间迅速地发生着假旋转作用。



4. 带有双键的环的构象

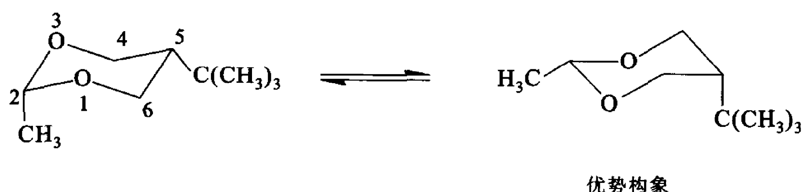
环丁二烯具有反芳香性结构，分子中 4 个碳原子是共面的。环戊二烯分子中 5 个碳原子也是共面的构象，其负离子是具有芳香性的。各种含有双键的环状化合物的构象如下：



8.2.10 杂环的构象

杂原子引入环所造成的明显变化是键长和键角，碳－氧键和碳－氮键的键长(分别为 0.143 nm 和 0.147 nm)都比碳－碳键的键长(0.154 nm)短，而碳－硫键的键长(0.182 nm)却比较长。氧和氮正常的键角比四面体的键角稍小一点，硫却小得多，其正常的 C—S—C 键角大约为 100°。氧、氮和硫的六元杂环化合物(分别为四氢吡喃、六氢吡啶和四氢噻吩)都非常像环己烷的椅型构象，需改变之处仅在于要适应杂原子特有的键长和键角。

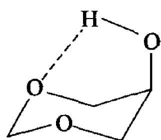
van der Waals 力减小是杂环化合物环的另一个重要特点，这是由于环己烷中的一个亚甲基被氧、氮和硫所代替的结果。在顺－2－甲基－5－叔丁基－1,3－二氧六环中，它的优势构象是叔丁基为直立键，甲基为平伏键：



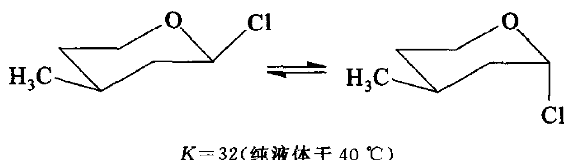
优势构象

5－烷基取代基在 1,3－二氧六环中比在环己烷中呈现较小的平伏式优势，这种优势的降低归结于在直立式定向时 van der Waals 力排斥作用的降低，因为在 5－烷基取代基的同向直立位上没有氢了。另一方面，2－烷基取代基在 1,3－二氧六环中比在环己烷中具有较大的采取平伏式定向的优势，这也许是因为 C—O 键长短了(与 C—C 键比较)，使直立式 2－烷基更紧密地与 C_4 和 C_6 上的同向直立式氢接触，结果使 van der Waals 排斥作用增加。

当杂环中存在一个极性取代基时，取代基与环中杂原子的相互作用可以变得很重要。如 5－羟基－1,3－二氧六环的优势构象是羟基为直立式的构象。只有羟基为直立式时，它才有可能与环中氧原子形成氢键，这个氢键应当是使这个构象变稳定的一种作用力。



异头效应(anomeric effect)：当吸电子取代基(如卤素、烷氧基)在吡喃糖的 C_1 位时，取代基为直立键时比平伏键时的稳定性要高。这种倾向在2-取代四氢吡喃这样简单的环体系中也存在：

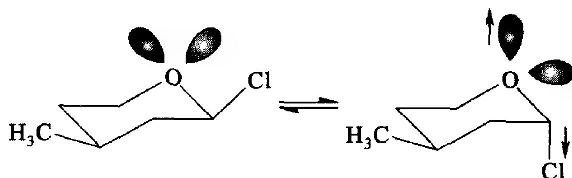


$K=32$(纯液体于 40 ℃)

当取代基为平伏式时，C—O 键和取代基之间的偶极-偶极相互作用比取代基为直立式时的要大。由于平伏式异构体的偶极矩较大，它在高介电常数的溶剂中的浓度应当比直立式异构体为高。另一种说法认为，直立式取向比平伏式取向之所以稳定，是因为氧的孤电子对给予了 C—X 键的反键轨道。

正常的 C—Cl 键的键长为 0.179 nm，实测的平伏式 C—Cl 键键长也是 0.179 nm。但直立式 C—Cl 键键长实测值为 0.182 nm，这与电子释放到反键轨道使 C—Cl 键减弱是一致的。

利用电子构象的解释已被大多数人所接受。当 Cl 在直立键上，氧原子的孤对电子与之处于反平行位置，减少了化合物的偶极矩。



这种异头效应在二环体系中也可观察到(氧的孤对电子与 C—O 键方向相反)。Descots 在研究二环缩醛时发现，80 ℃时，在下列平衡混合物中，顺式异构体占57%，反式异构体占43%，之间能量差为 0.7 $kJ\cdot mol^{-1}$，如图 8-13 所示。

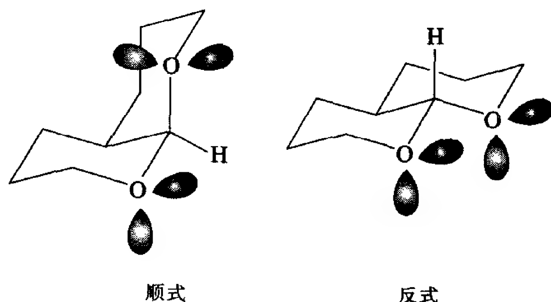


图 8-13　双环化合物的异头效应与稳定性

在1,7-二氧杂螺[5.5]十一烷中,由于A、B式中均有异头效应存在,而C式中没有异头效应存在,所以其稳定性为A>B>C,利用低温NMR已经证明了这种异头效应的存在,如图8-14所示。

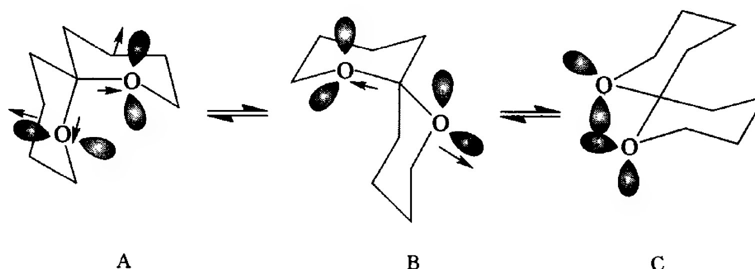
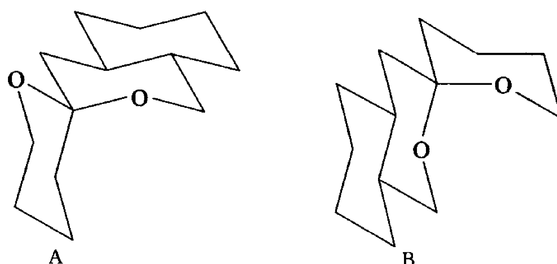


图8-14 螺环化合物的异头效应与稳定性

思考题

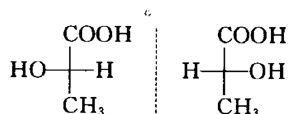
应用异头效应比较下列化合物的稳定性



8.3 手性与手性合成

8.3.1 手性的意义

手性是三维物体的基本属性,如果一个物体不能与其镜像重叠,该物体就称为手性物体。例如,乳酸。



在漫长的化学演化过程中,地球上出现了无数的手性化合物。构成生命的有机分子,无论是在种类上或数量上,绝大多数是手性分子。生命体系有极强的手性识别能力,不同构型的立体异

构体往往表现出极不相同的生理性能。正如 Pasteur 在 100 多年前所讲:“生命由不对称作用所主宰”。

手性的概念与不对称密切相关。从原子到人类都是不对称的,如人的左手和右手不能重叠,而是互为镜像;自然界存在的糖都是 D 型的,氨基酸是 L 型的,蛋白质和 DNA 是右旋的,海螺的螺纹和缠绕植物都是右旋的。因此,我们的世界是不对称的,即手性是宇宙间的普遍特征,是自然界的本质属性之一。在手性环境中,在手性化合物相互作用时,不同的对映体往往表现出不同的性质,甚至有截然不同的作用。例如,(R)-天冬酰胺有甜味,而天然的(S)-天冬酰胺则是苦的;(S)-香芹酮有芫荽的香味,而其(R)-对映体则有留兰香的香味;(R)-苧烯有橘子的香味,而其(S)-对映体则具有柠檬的香味。

最典型的例子是“反应停”(thalidomide,学名:沙利多胺)。20 世纪 50 年代中期,德国 Chemie Grumen Thal 公司以消旋体上市 thalidomide,作为镇痛剂用于预防孕妇的恶心。1961 年发现,怀孕后 3 个月服用此药会引起胎儿畸形。据统计,有“反应停”致畸的案例,全世界达 17 000 例以上,是 20 世纪最大的药害事件。1979 年,德国波恩大学研究人员对该药物进行了拆分,发现是 S 型对映体具有致畸作用,而只有 R 型对映体具有镇痛作用。惨痛的教训使人们认识到,研制药物必须注意它们不同的构型。从此,手性药物的开发引起了人们的注意。

除“反应停”外,其他一些药物也有类似的情况。例如,治疗帕金森病的药物多巴,只有(S)-对映体有效,而(R)-对映体有严重的副作用;治疗结核病的药物 ethambutol,只有(S,S)-对映体有效,而(R,R)-对映体会致盲。另外,有些药物不同对映体的药理作用大相径庭,如 propranolol 的(S)-对映体是一类重要的 β-受体阻断剂,而(R)-对映体有避孕作用。因此,美国的食品与医药管理局 1992 年提出的法规强调,申报手性药物时,必须对不同对映体的作用叙述清楚。

同样,在农药方面,有些化合物一种对映体是高效的杀虫剂、杀螨剂、杀菌剂和除草剂,而另一种却是低效的,甚至无效或相反。例如,芳氧基丙酸类除草剂,只有 R 型是有效的;杀虫剂 asana 的 4 个对映体中,只有一个是强力杀虫剂,另外三个对植物有毒;杀菌剂 paclobutrazol,其(R,R)-对映体有高杀菌作用、低植物生长控制作用,而(S,S)-对映体有低杀菌作用、高植物生长控制作用。

8.3.2　分子的对称性与手性

1. 对称轴(symmetry axis)

若使直线通过一分子,使分子绕此直线旋转一定角度(360°/n)而能使原来的分子中的各个原子或原子团的空间排列复原,这条直线就是分子的 n 重对称轴,用 C_n 表示。例如,H_2O、反-1,2-二氯乙烯有 C_2 对称轴;$CHCl_3$、NH_3、PH_3 有 C_3 对称轴;苯有一个 C_6 对称轴和六个 C_2 对称轴;环丙烷有一个 C_3 对称轴和三个 C_2 对称轴;线形分子 HCN、C_2H_2 等沿分子内部线形方向有 C_∞ 对称轴,因为无论旋转多少度,分子都是一样的。此外,C_2H_2 还存在两个 C_2 对称轴,如图 8-15 所示。

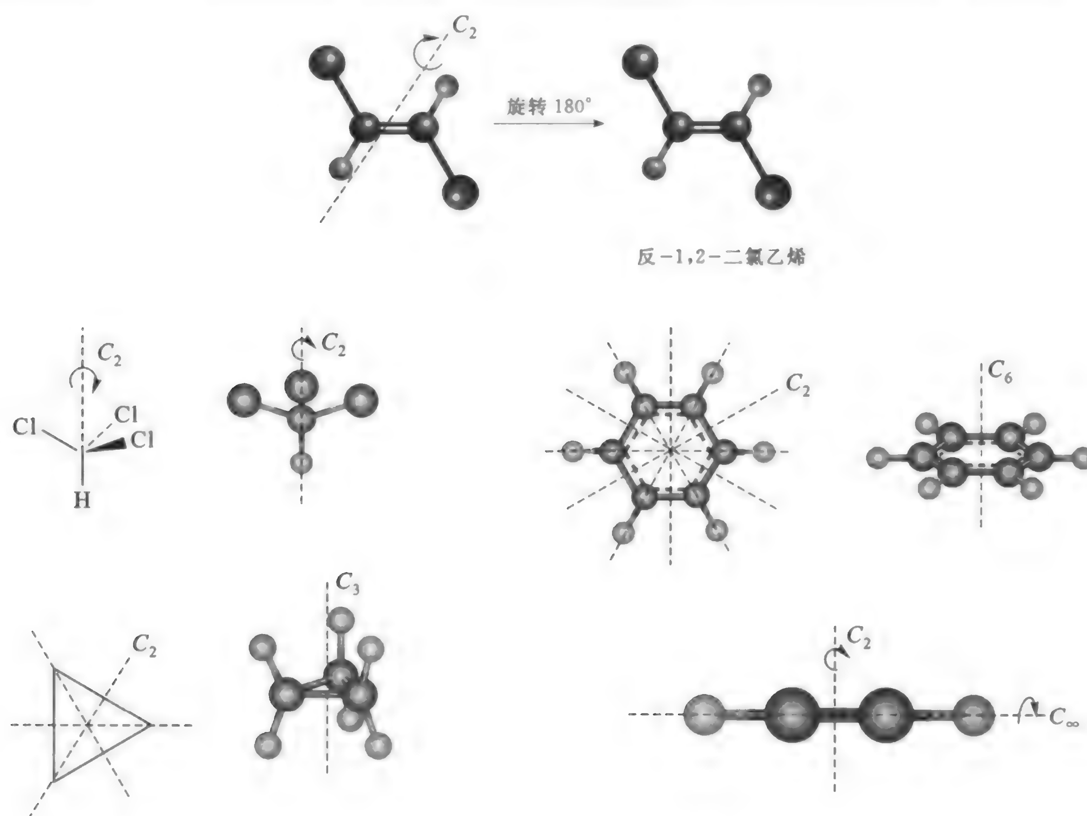
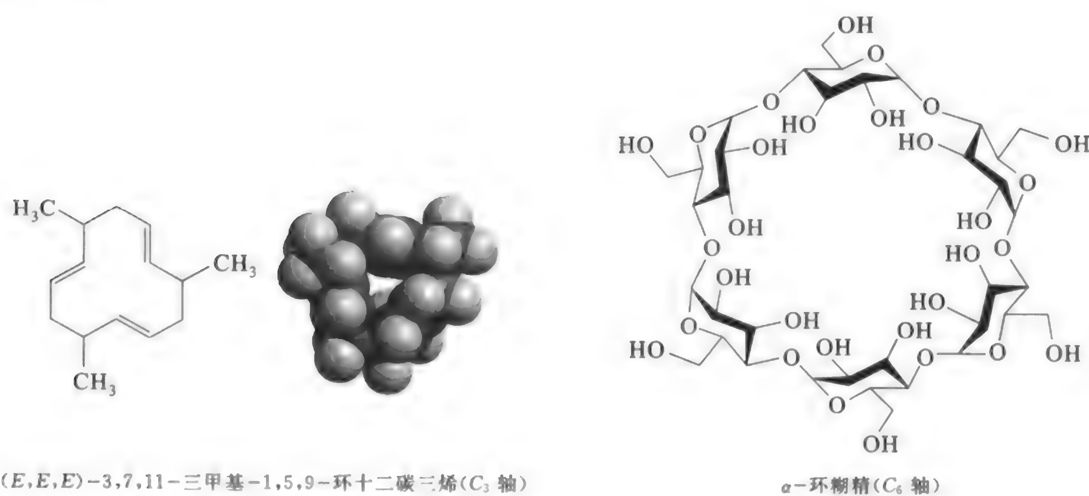


图 8-15 有对称轴的分子

具有手性的分子也可以有 C_n 轴，如取代丙二烯、取代联苯、(*E*,*E*,*E*)-3,7,11-三甲基-1,5,9-环十二碳三烯和环糊精等。

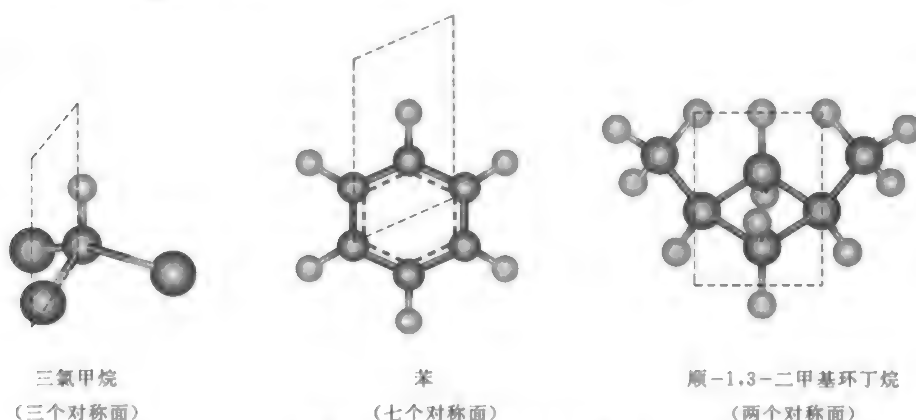


(*E*,*E*,*E*)-3,7,11-三甲基-1,5,9-环十二碳三烯(C_3 轴)　　α-环糊精(C_6 轴)

任何分子都有一个一重对称轴($n=1$)，一重对称不作对称因素考虑。

2. 对称面(plane of symmetry)

如果一个分子所有原子均处在一个平面上或有一个“平面”能够把分子切成互为镜像的两半,该平面就是分子的对称面,对称面通常用σ表示。例如,三氯甲烷有三个对称面,即通过四面体和氢原子相连的每条棱与中心碳原子的平面都是对称面;苯有七个对称面,即通过正六边形三个对边中点与分子平面垂直的三个平面,通过三个对角与分子平面垂直的三个平面和6个碳原子、6个氢原子所在平面都是对称面;顺-1,3-二甲基环丁烷有两个对称面,即通过四边形对角与四边形平面垂直的两个平面都是对称面。具有对称面的分子是非手性分子,其自身能与其镜像重叠,这种分子无旋光性,如图8-16所示。

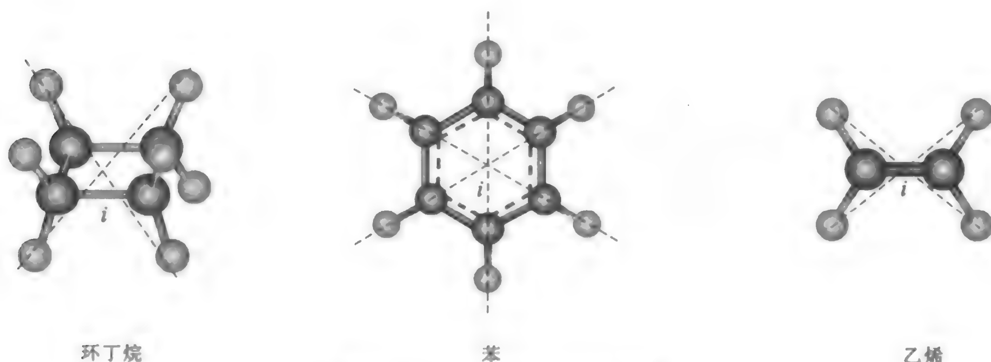


三氯甲烷（三个对称面）　苯（七个对称面）　顺-1,3-二甲基环丁烷（两个对称面）

图8-16　分子对称面示意图

3. 对称中心(center of symmetry)

若分子中有一点“i”,分子中任何一个原子或基团向i连线,在其延长线的相等距离处都能与相同原子或基团相遇,则i点是该分子的对称中心,如图8-17。苯、环丁烷及乙烯都有对称中心,具有对称中心的分子是非手性分子,其与镜像能重叠,不具有旋光性,如图8-17所示。



环丁烷　苯　乙烯

图8-17　分子对称中心示意图

4. 四重交错对称轴(alternating axis of symmetry)

当一个分子围绕通过分子的对称轴旋转一定角度，再用一个垂直于该轴的镜子，把旋转过的分子反射，如果这时所得的镜像同最初的分子能完全重叠，这个轴即为该分子的交错对称轴，用 S_n 表示。如果绕轴旋转 360°，这种现象出现 4 次，这个轴即是这个分子的四重交错对称轴 S_4。有 S_4 的分子一般也有对称中心和对称面，图 8-18 所示。

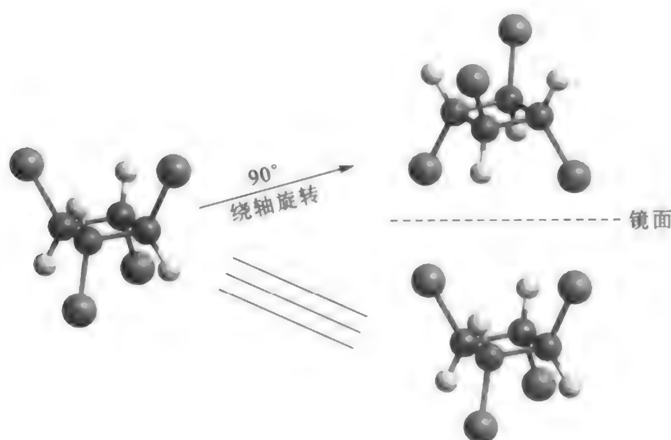


图 8-18 四重交错对称轴示意图

5. 对称性操作与对称元素(symmetry operation and symmetry element)

表 8-2 列出了常见的对称性操作与对称元素。

表 8-2 对称性操作与对称元素

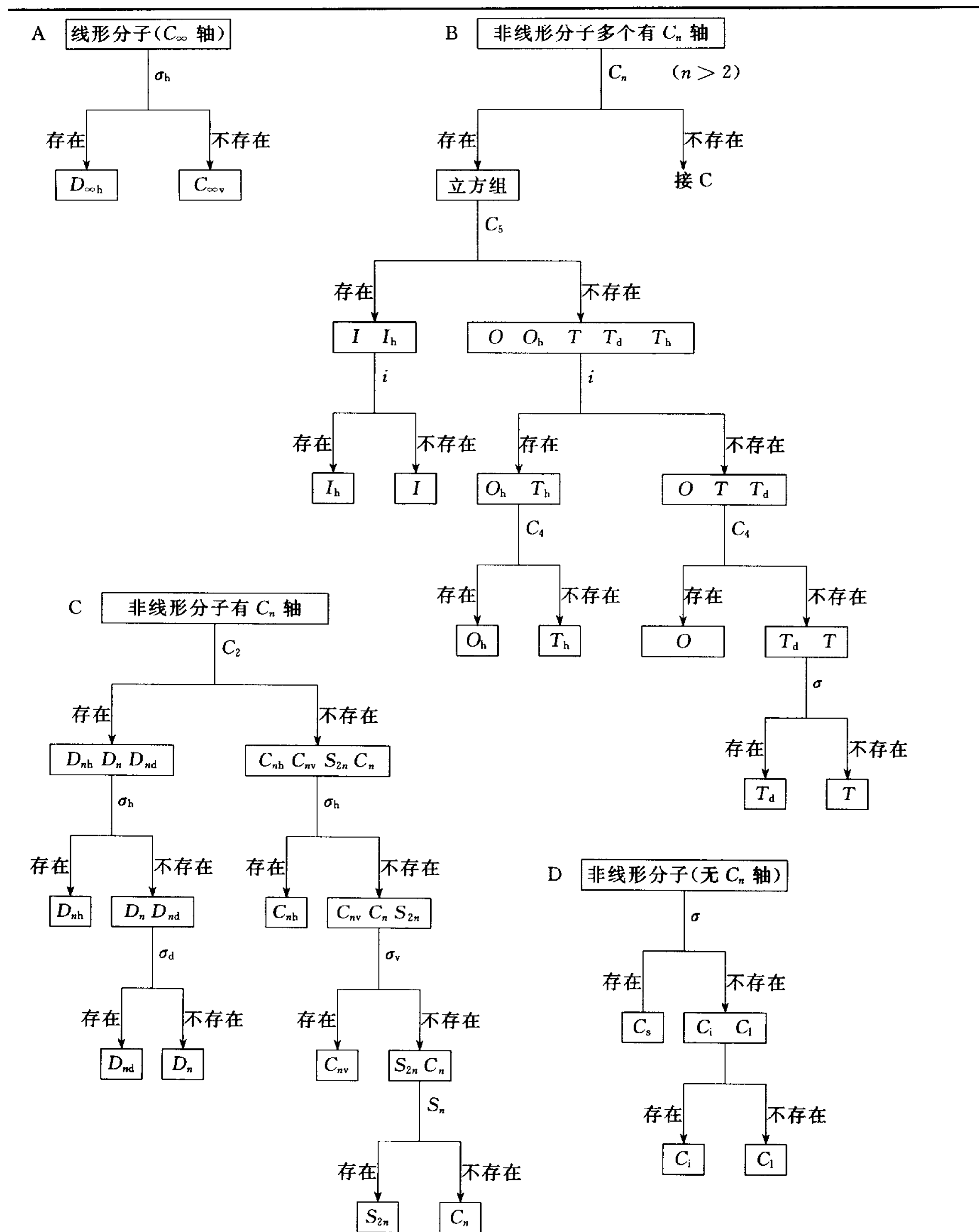
对称性操作	对称元素	
旋转	对称轴	C_n
反映	对称面	σ
反演	对称中心	i
旋转-反映	交错对称轴	S_n

6. 点群分类(point group and classifacation)

实践表明，化合物的结构按其对称性操作可分为几组对称的点群(简称点群)，每种操作均保持了分子的重心不变。具体划分如下：

(1) 直线形分子 如乙炔、二氧化碳等有 C_∞ 和 σ_h，属于 $D_{\infty h}$ 点群；一些有 C_∞ 但没有 σ_h 如 HCN，属于 $C_{\infty v}$ 点群。各种化合物点群分类见表 8-3(A)。

表 8-3 各种化合物点群分类一览表*



* 此表摘自 Nasipuri D. Stereochemistry of Organic Chemistry. 1991;p21。

（2）高度对称性分子　具有高度对称性的分子可分成四面体对称 T_d，如甲烷；八面体对称 O_h，如 SiF_6；20 面体对称 I_h，详见表 8－3(B)中。

（3）C_n 轴对称性分子　只有 C_n 轴的对称性的分子属于 D_{nh}（存在对称面 σ_h），D_{nd}（存在对称面 σ_d）或 D_n（无对称面）点群，详见表 8－3(C)中。

（4）一个 C_n 轴的分子　仅存在一个 C_n 轴的分子属于 C_{nh}（存在对称面 σ_h），C_{nv}（存在对称面 σ_v）和 C_n 或 S_n（无对称面）点群，详见表 8－3(D)中。

（5）其他类　分子中不存在 C_n，分别属于 C_s（存在对称面 σ），C_i（存在对称中心）和 C_1（不存在对称面和对称中心），详见表 8－3(C,D)中。

8.3.3 一些基本概念

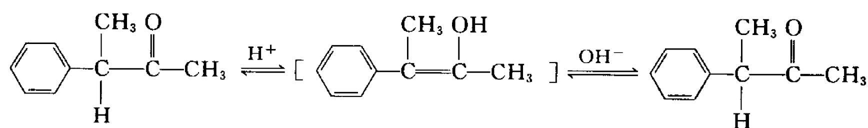
1. 外消旋化（racemization）

旋光物质转化成无旋光性的物质的过程称为外消旋化。常见的途径有以下几种：

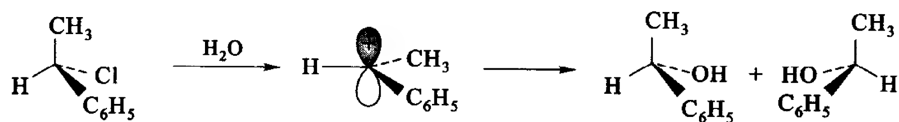
（1）长期放置，如(＋)－α－溴代苯乙酸室温放置 3 年后，其旋光性完全消失。

（2）光、热、磁、放射性作用会使旋光物质转化成外消旋体。

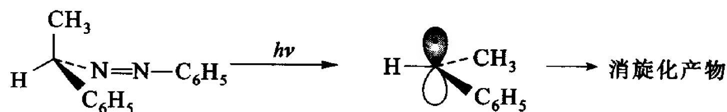
（3）反应中经过烯醇化过程，如(R)－3－苯基－2－丁酮在酸性或碱性的乙醇溶液中发生消旋化就是烯醇化引起的。因此，凡具有能发生烯醇化结构的物质均能发生消旋化。



（4）反应过程中生成碳正离子。例如：

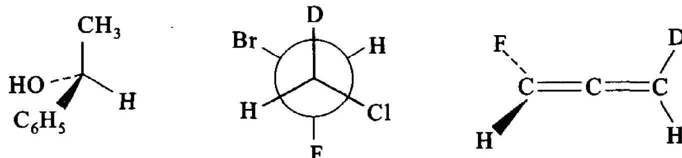


（5）反应过程中生成碳自由基。



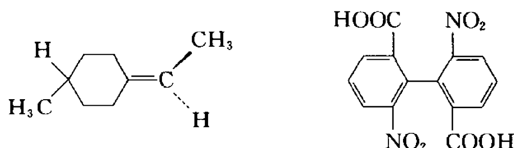
2. 不对称分子与非对称分子

（1）不对称分子（asymmetry）　不具有任何一种对称元素的分子（对称轴、对称面、对称中心及交错对称轴）称为不对称分子，如下面的分子均是不对称分子。



不对称分子一定是有手性的，而手性分子不一定是不对称分子。

(2) 非对称分子(dissymmetry) 仅有对称轴(或对称面)而具有手性的分子称为非对称分子。例如：



3. 光学纯度(optical purity,OP)

在不对称合成中或外消旋体拆分时，为了判断所得旋光物质的纯度，通常用光学纯度来描述。其定义为

$$\mathrm{op}=\frac{[\alpha]_{\text{试样}}}{[\alpha]_{\text{纯品}}}\times 100\%$$

式中，op 代表光学纯度百分数；$[\alpha]_{\text{试样}}$，$[\alpha]_{\text{纯品}}$分别代表待测试样和光学纯品的比旋光度。

4. 对映体过量值(enantiomeric excess,ee)

对映体过量值亦称对映体过量百分率，简称 ee 值，用下式表示：

$$\mathrm{ee}=\frac{[R]-[S]}{[R]+[S]}\times 100\%$$

式中，ee 代表对映体过量百分率；$[R]$，$[S]$分别代表左旋体和左旋体的浓度。

在计算旋光物质的 R 体的收率时，应用 R，S 旋光物质的收率乘以 R 的 ee 值。若 R，S 旋光物质的收率为 90%，R 的 ee 值为 20%，则 R 体的收率是 18%。若 R，S 旋光物质的收率为 50%，R 的 ee 值为 80%；则 R 体的收率是 40%。所以制备旋光物质的收率主要看 ee 值。

5. 比旋光度(specific rotation)

比旋光度是旋光物质物理常数，可采用旋光仪来测定。其计算公式如下：

$$[\alpha]_{\lambda}^{t}=\frac{\alpha}{L\,\rho}$$

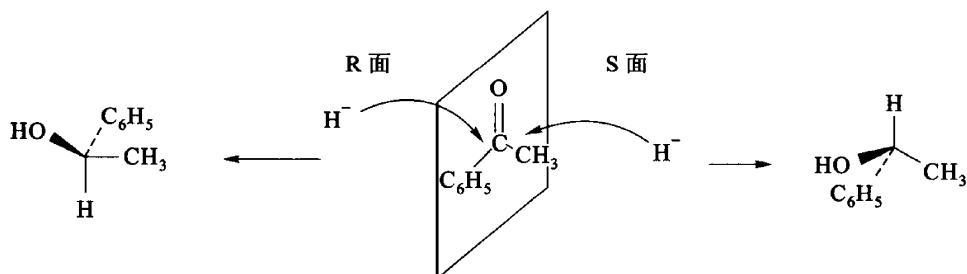
式中，α 代表测定的旋光度数值；λ 代表测定时单色光的波长；t 代表测定时的温度；L 代表样品管的长度(dm)；ρ 代表测定时的样品浓度($\mathrm{g\cdot mL^{-1}}$)。对于纯液体 ρ 代表测定物质的密度。用 d 或(+)表示是平面偏振光向右旋，l 或(−)表示是平面偏振光向左旋。λ 对旋光度有较大影响，改

变偏光的λ，有时甚至会改变旋光度的方向。

自140年前第一台旋光仪问世以来，手动旋光仪几乎没有发生什么变化。如今在研究实验室里，光电旋光仪是一种很普通的仪器，光电旋光仪可以记录小至±0.0002°的绝对旋光度值。因此，试样量可以更少。装有微电池的旋光仪可以方便的用于HPLC拆分的检测器，一个激光旋光HPLC检测器可以检测小至12 ng的试样。

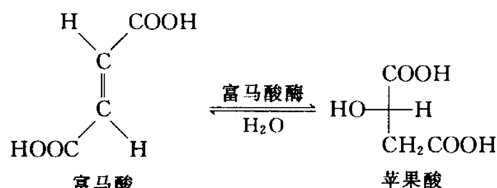
6. 前手性分子(prochiral molecule)

一个对称分子经过某种反应变成不对称分子，该对称分子称为前手性分子。如苯乙酮经过加氢反应，会产生两个不对称分子。苯乙酮分子是一个前手性分子。

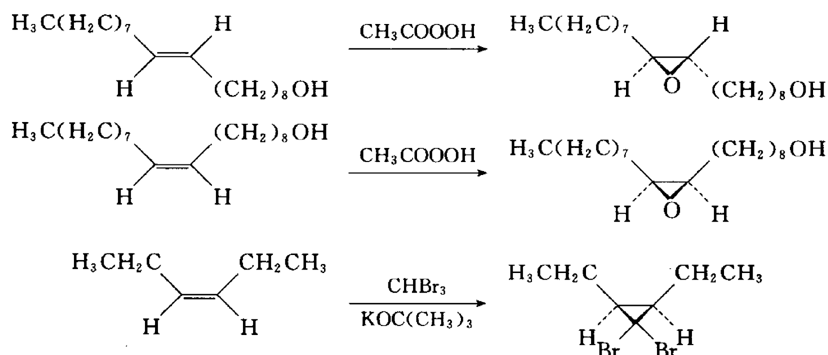


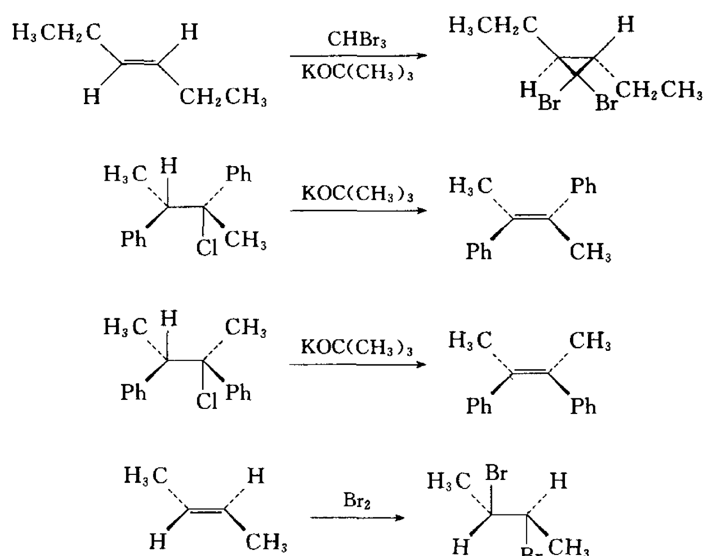
7. 立体专一性和立体选择性

(1) 立体专一性(sterospecificity) 不同立体异构体的底物，在相同条件下与同一种试剂反应，分别得到不同立体异构体的产物，即每一种立体异构体只给出相应的立体产物，成为立体专一性，该反应称为立体专一性反应。如富马酸在富马酸酶的作用下加水形成苹果酸是立体专一性反应，但富马酸的顺式异构体马来酸却不能与富马酸酶反应。

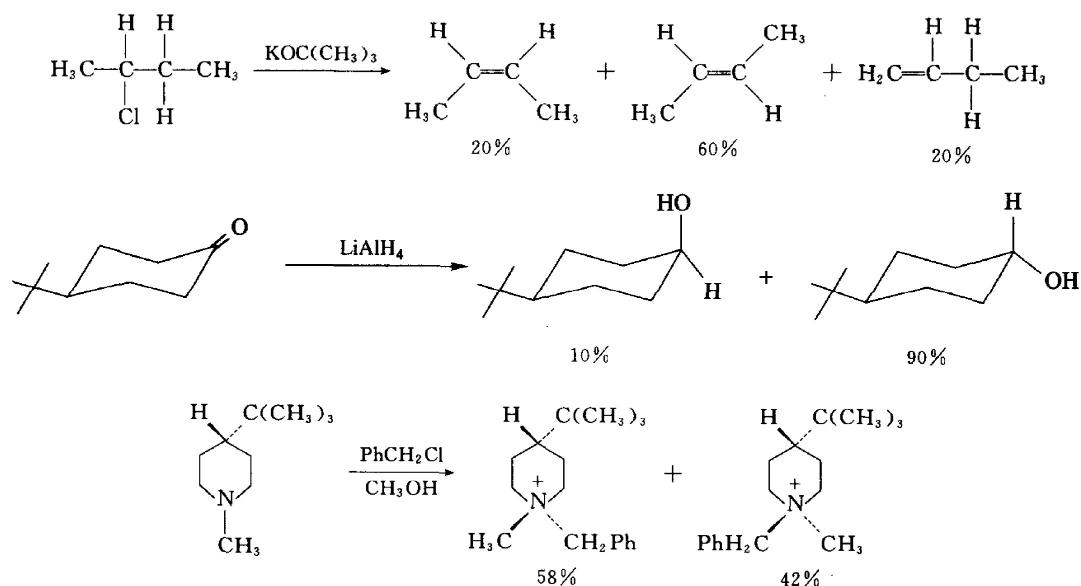


下列反应均属于立体专一性反应：





(2) 立体选择性(steroselectivity) 同一反应物在特定反应中能生成两种或两种以上立体异构的产物,其中某一种异构体较多地生成称立体选择性,这一反应称为立体选择性反应。所有立体专一性反应都是立体选择性反应,但立体选择性反应不一定是立体专一性反应。下列反应即属于立体选择性反应:



8.3.4 产生旋光性的原因

光是一种电磁波,当经过 Nicol 棱镜分光后,变成平面偏振光,它可以看成是由圆偏振光组

合而成的。他们都围绕着光前进的方向的轴呈螺旋状向前传播，其中一种圆偏振光呈右螺旋状，另一种圆偏振光呈左螺旋状，两种圆偏振光为镜像关系，不能重叠。两种圆偏振光的合成光不改变方向，如图 8-19 所示。

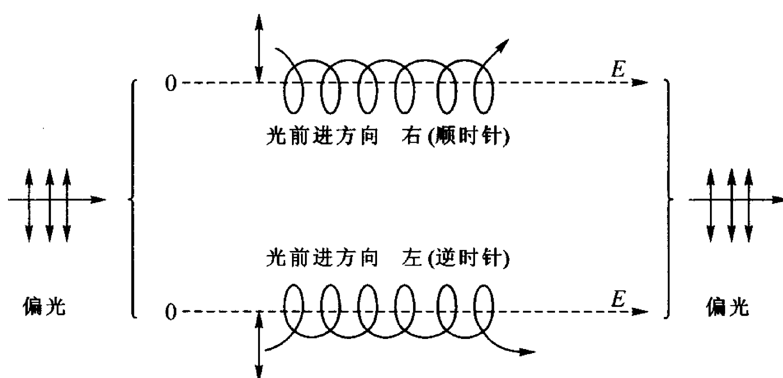


图 8-19 两种圆偏振光合成的偏振光

当偏振光通过一个非手性溶液时，两种偏振光受到的分子的阻力相同，所以他们以相同的速度通过该溶液，因此合成光仍保持原来偏振光通过的平面，不会有角度的偏转。

当偏振光通过一个手性溶液时，两种偏振光受到的分子的阻力不同(手性分子在左右偏振光中的折射率不同)，所以他们以不同的速度通过该溶液，因此合成光改变了原来偏振光通过的平面，会有角度的偏转，见图 8-20 和图 8-21。所以利用旋光仪或圆二色仪，可以测定旋光物质的旋光度。

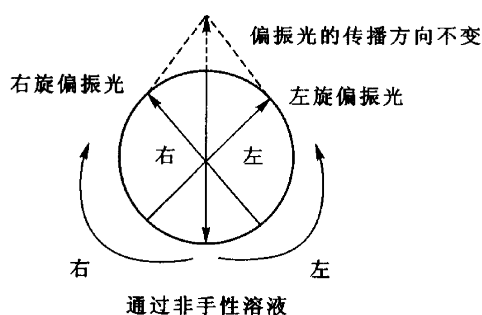


图 8-20 偏振光通过非手性溶液的情况

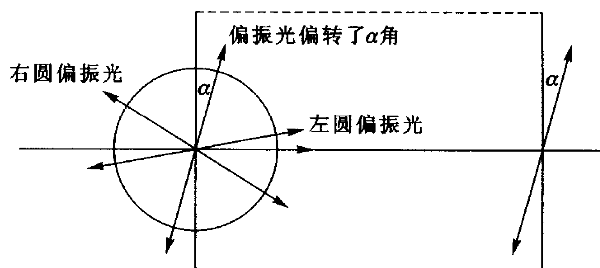


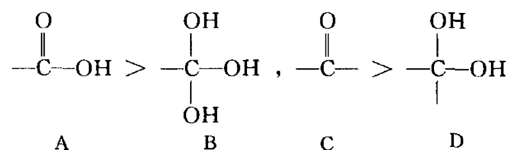
图 8-21 偏振光通过手性溶液的情况

8.3.5 构型标记的特殊规定

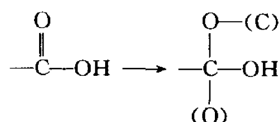
旋光化合物的构型标记，普通命名法中使用 D、L，通常在糖类和氨基酸中使用，系统命名法中使用 R、S。关于 R、S 的标记方法在基础有机化学中已讲过，当基团较为复杂时，要按下面的

原则进行比较。

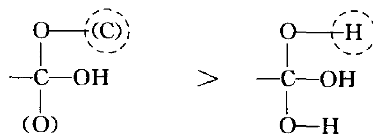
（1）原子序数大的基团大于原子序数小的基团。例如：



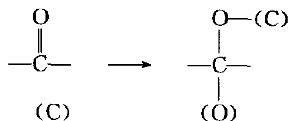
将 A 按 Prelog 规则展开，对于多重键可连接一个与多重键另一端相同的假想原子，用(　)括上，表示没有连接取代基，或用下标“0”补足剩余价，如 C_{000} 等。



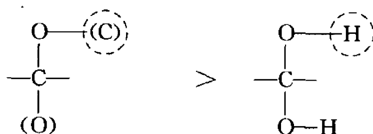
所以



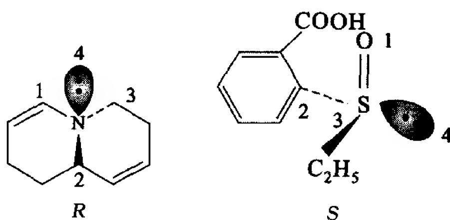
同理，将 C 按 Prelog 规则展开如下：



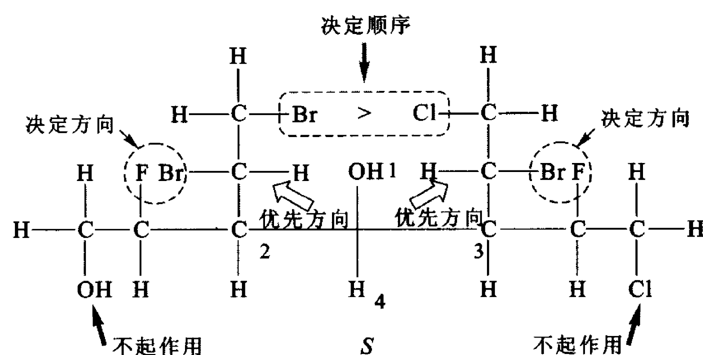
所以



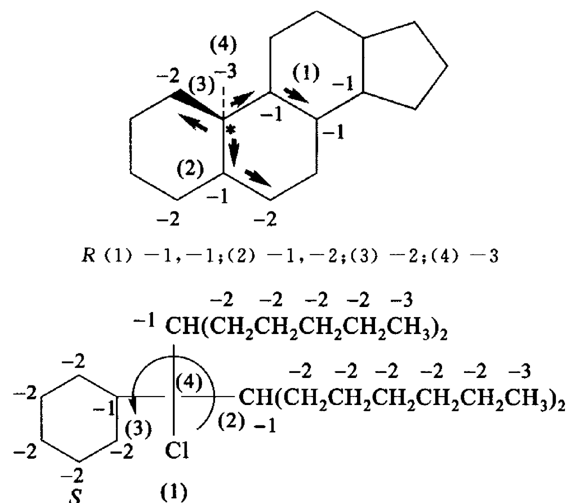
对于含有孤对电子的三价原子，其由孤对电子占据的第 4 个基团原子序数被认为是 0。例如：



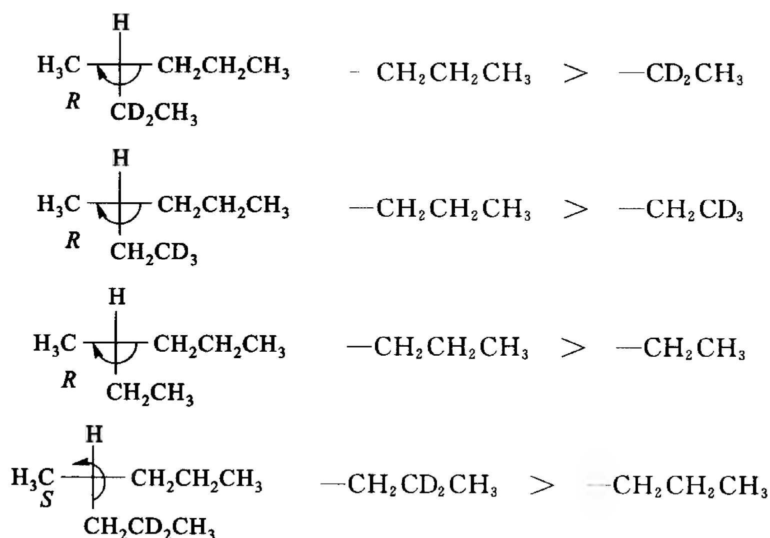
对于分叉较多的基团，优先按原子序数大的方向比较。例如：



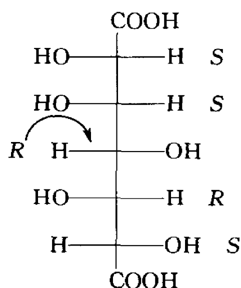
如前所述，对于全由碳氢组成的化合物，可用氧化数来简化。例如：



(2) 原子序数相同时，相对原子质量大的大于相对原子质量小的。例如：

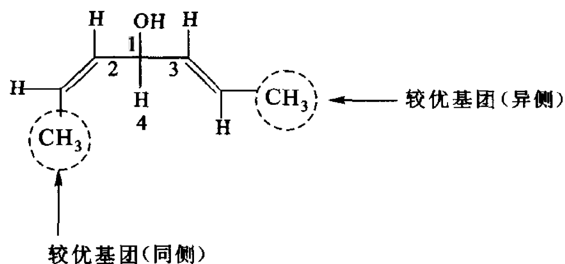


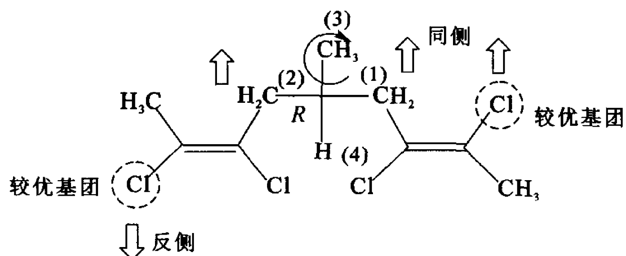
(3) 当两基团结构相同而构型不同时，在基础有机化学中讲过：$R>S$，M>P，r>s。但值得注意的是当两基团结构相同时，基团的构型是：R,R 或 S,S 大于 R,S 或 S,R；M,M 或 P,P 大于 M,P 或 P,M。例如：



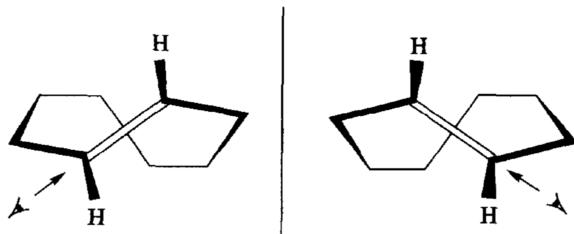
因为 S,S 大于 R,S 所以中间碳原子的构型为 R。

(4) 根据 Prelog 和 Helmchen 1982 年的建议[①]，将 $Z>E$，*cis*>*trans* 修改成：具有较优排列次序的取代基与手性中心在双键同侧的基团大于较优排列次序的取代基与手性中心在双键反侧的基团，这样可能会出现 $Z<E$ 或 *cis*<*trans* 的情况。例如：





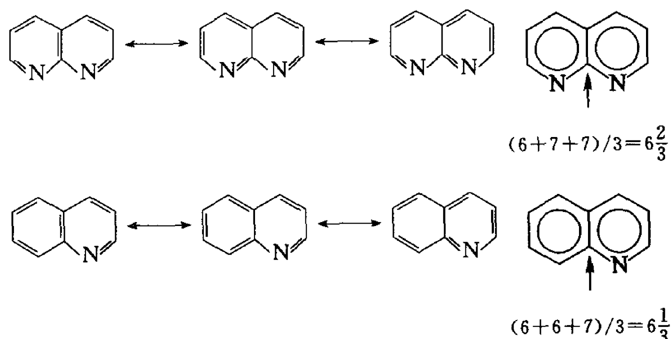
(5) 轴或面的近端优先于轴或面的远端。例如：



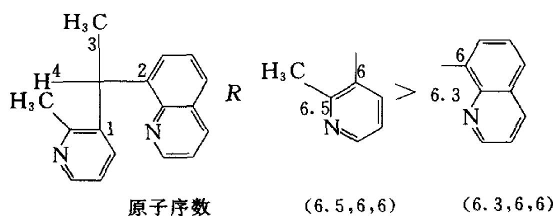
① Prelog V, Helmchen G. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1982 21:567.

(6) 关于碳杂双键

对于碳杂双键，情况比较复杂，如判断下列物质的构型时，就涉及这一问题：按 Cahn-Ingold-Prelog 规则来描述，箭头所指的碳原子序数分别相当于 20/3 和 19/3。

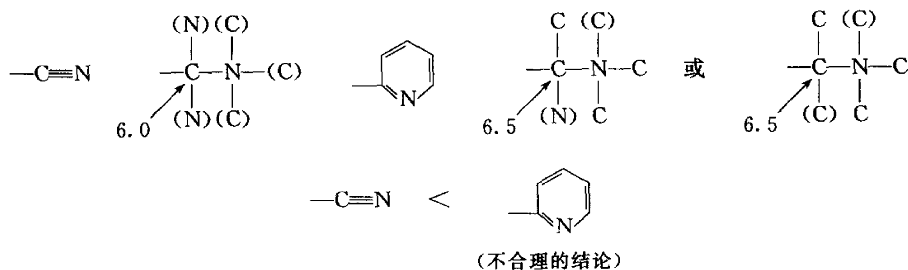


利用上述规则，可以判断下面化合物的构型为 R。



8.3.6 用氧化数法弥补 Cahn-Ingold-Prelog 次序规则的缺欠的建议[①]

利用 Cahn-Ingold-Prelog 规则有时会产生矛盾，如下列两基团大小的比较，按上述规则展开会得出相反的结论。因为比较基团大小时，首先应看取代基直接连接的原子的原子序数，如原子序数相同，再向下比较。由于 6.5>6，就好像 O>N(8>7)一样，结果出现氰基小于 2-吡啶基，这样的结果显然是不合理的。



(不合理的结论)

这样的例子很多，下面的结论也是不合理的。

① 参考：Cahn R S, Ingold S C, Prelog V. Angew Chem Internat Edit. 1966 5(4): 385－415；魏荣宝，阮伟祥. 高等有机化学. 北京：国防工业出版社，2006。

$H_3C-N=\overset{2}{C}(CH_3)-\overset{1}{C}H_2-$ < 2-吡啶基-$\overset{1}{C}H_2-$

$C_1(6,1,1)$　　$C_1(6.5,1,1)$

$H_3C-N=\overset{2}{C}(CH_3)-\overset{1}{C}(CH_3)_2-$ < 8-喹啉基

$C_1(6,6,6)$　　$C_1(6.3,6,6)$

在杂原子位置相同的情况下或只有C,H元素时,使用氧化数法显得非常方便,如烃基大小的判断,糖类基团大小的判断等。对于用上述Cahn－Ingold－Prelog规则来描述遇到困难的杂环,用氧化数法也可以很好地得到解决。

按氧化数法来描述,箭头所指的碳原子的氧化数分别相当于8/3和4/3。

+2 ⟷ +3 ⟷ +3

$+(3+3+2)/3=2\frac{2}{3}$

+1 ⟷ +1 ⟷ +2

$+(1+1+2)/3=+1\frac{1}{3}$

对于下面的化合物,利用上述原则,会得出正确的结论。

由于 2-吡啶基(1.5) < $-\underset{3}{C}\equiv N$ 构型为 S

2-吡啶基-CH_2- < $H_3C-N=C(CH_3)-CH_2-$

$(-2,+1.5)$　　$(-2,+2)$

S

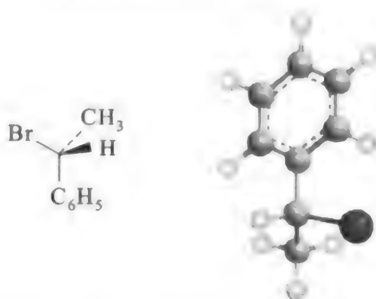
$H_3C-N=C(CH_3)-C(CH_3)_2-$ > 8-喹啉基

$(0,+2)$　　$(0,+1.3)$

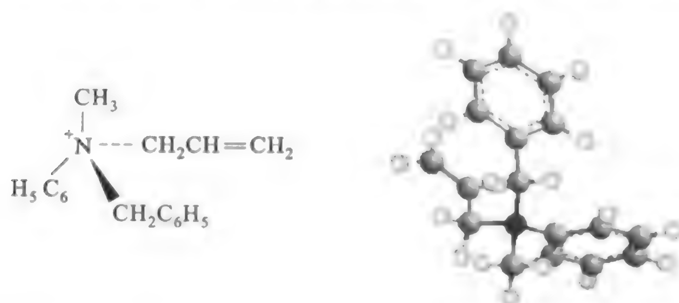
R

8.3.7 含有手性原子的化合物

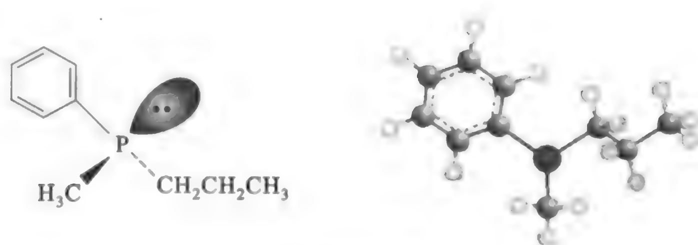
只有一个手性碳原子的分子一定具有旋光性。例如：



分子的手性中心可以是碳原子，也可以是其他的原子。例如，N 原子为手性原子的化合物：

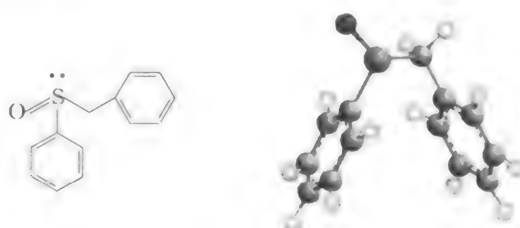


P 原子为手性原子的化合物：



$[\alpha]_D=35°$(甲醇)

S 原子为手性原子的化合物：



$[\alpha]_D=+252°$(丙酮)

这些含有手性原子的化合物的共同特点是手性原子上连有4种不同的基团(或孤对电子)。

8.3.8 含有手性轴的化合物

1. 丙二烯型化合物

丙二烯(allene compounds,abC=C=Cab)型化合物累积双键两端碳原子上连接的原子或基团是处于互相垂直的两个平面内,如图8-22所示:

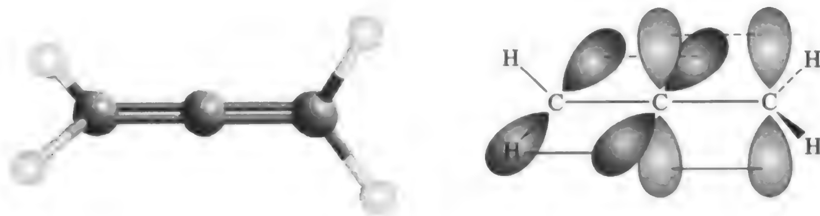


图8-22 丙二烯的结构和电子构象

如果两端碳原子都是连接两个不同的原子或基团,例如2,3-二溴-2,3-戊二烯,可以有一对对映体。

该类化合物的构型可将之看成是变了形的四面体,沿手性轴观察四面体,指定两个离观察者最近的基团优先于远端的基团。从在纸面上的一边看,可清楚地看出另一侧基团的前后,如图8-23所示。

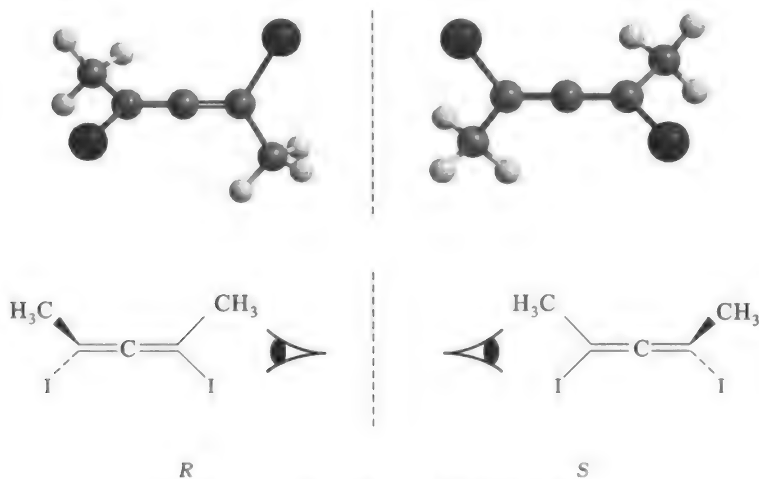


图8-23 丙二烯型化合物构型的判断

a、b、a′、b′类丙二烯化合物有 C_2 对称轴，但仍有手性，此类分子为非对称分子。

2. 螺环类化合物

在 2,6-二甲基-2,6-二碘螺[3,3]庚烷分子中，两个四元环是刚性的，所在平面是互相垂直的，与 1,2-二烯烃结构相似，有一手性轴，存在一对对映体，从图 8-24 所指的方向看去，可方便地标出对映体的构型：

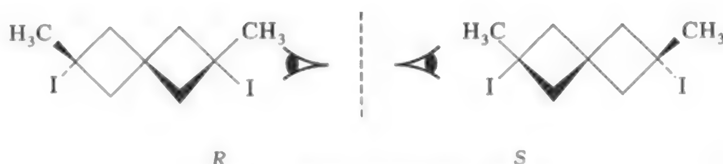
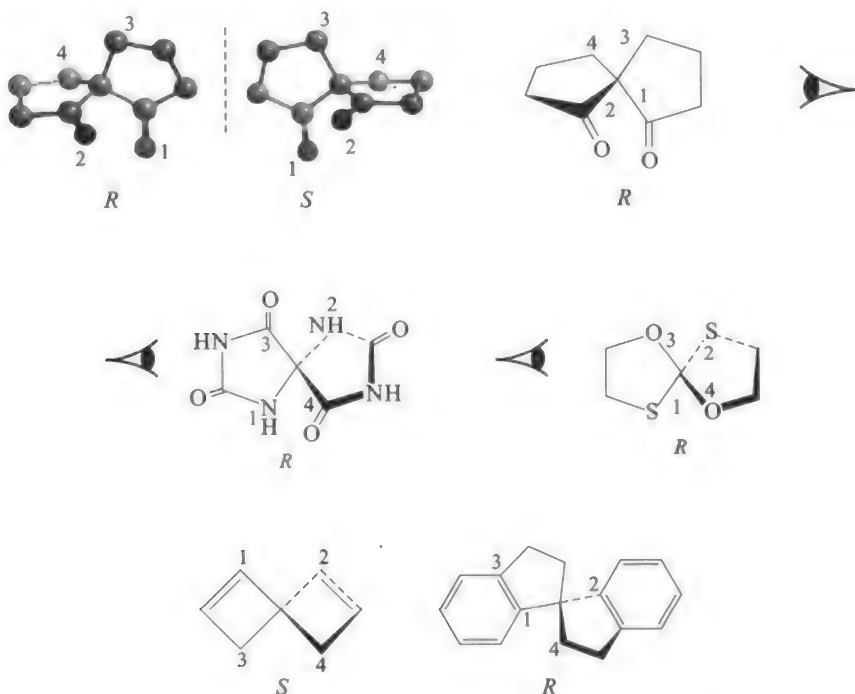
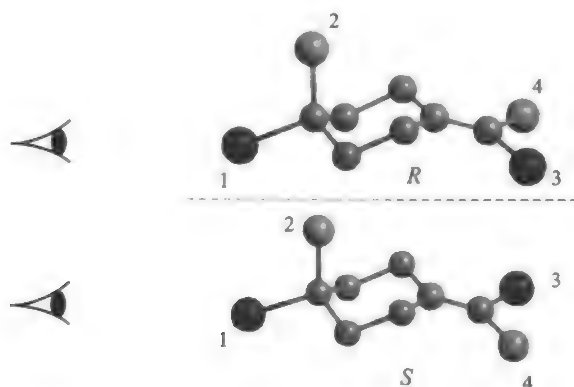


图 8-24 螺环类化合物构型的判断

3. 螺杂环和螺环酮类化合物

这类分子的构型标定是从螺原子的一侧开始标号，基团大的为 1，另一侧基团大的为 2，再回到标 1 的一侧，另一个为 3，标 2 的一侧剩下的基团为 4。例如：



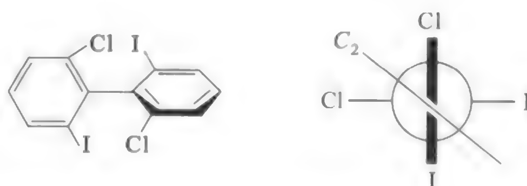


4. 次烷基环烃类化合物

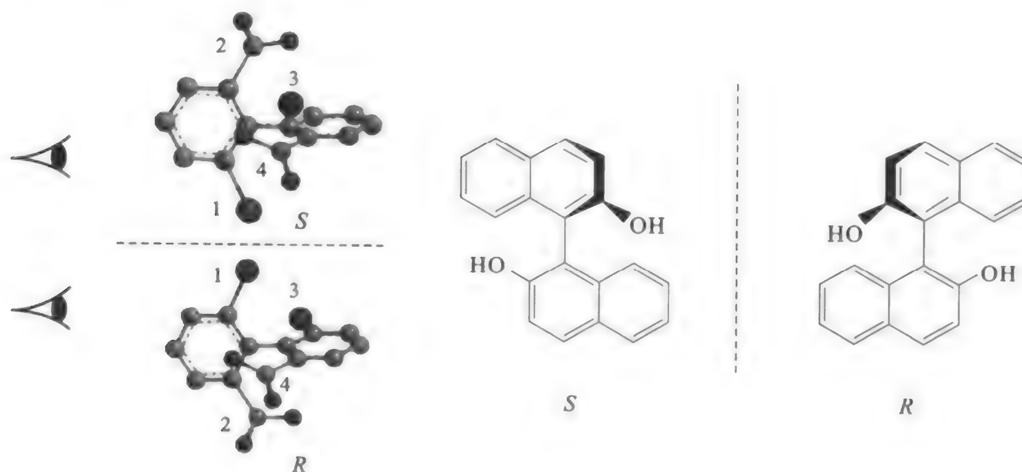
次烷基环烃类化合物的构型标记方法同丙二烯类化合物。

5. 联芳烃类化合物

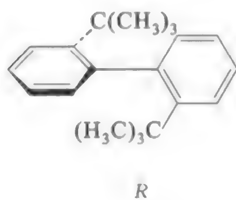
联苯化合物的邻位上如有两个大的取代基，限制两个苯环绕两苯环间 σ 键的自由旋转，当每个苯环的邻位取代基不同时，则出现对映体。如果两个基团是abab型的，分子内带有一个 C_2 对称轴。例如：

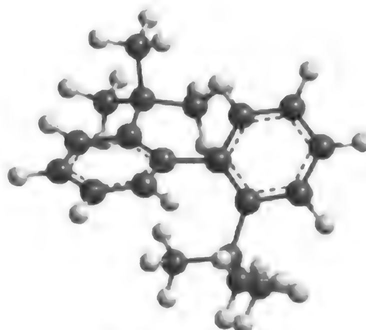


6,6′-二氯-2,2′-联苯二甲酸和1,1′-联二萘酚都存在一对对映体，其构型标注与丙二烯类相似。例如：

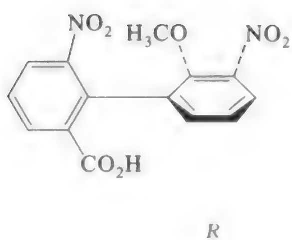


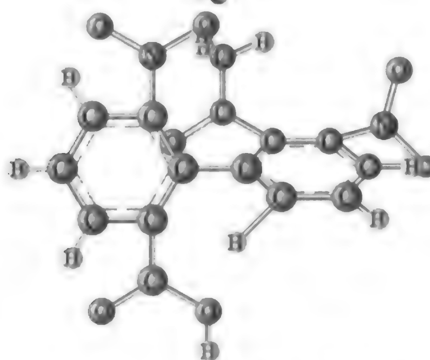
下面是一些联苯类衍生物的例子：



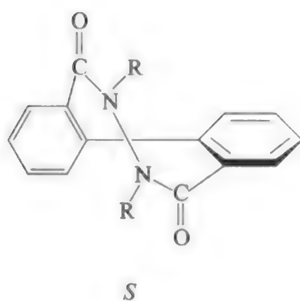


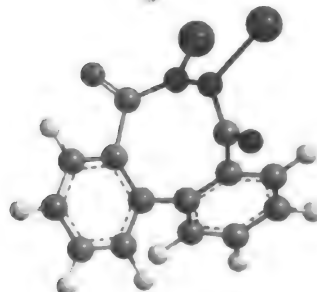
R



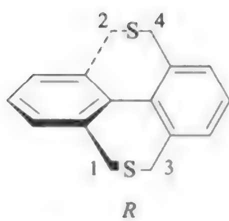


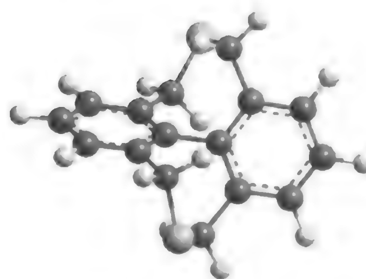
R



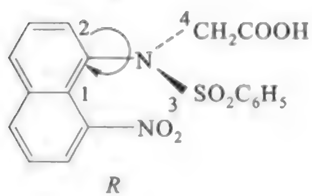


S

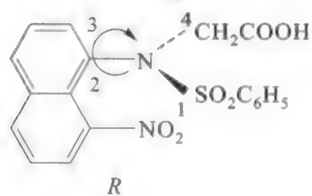




R



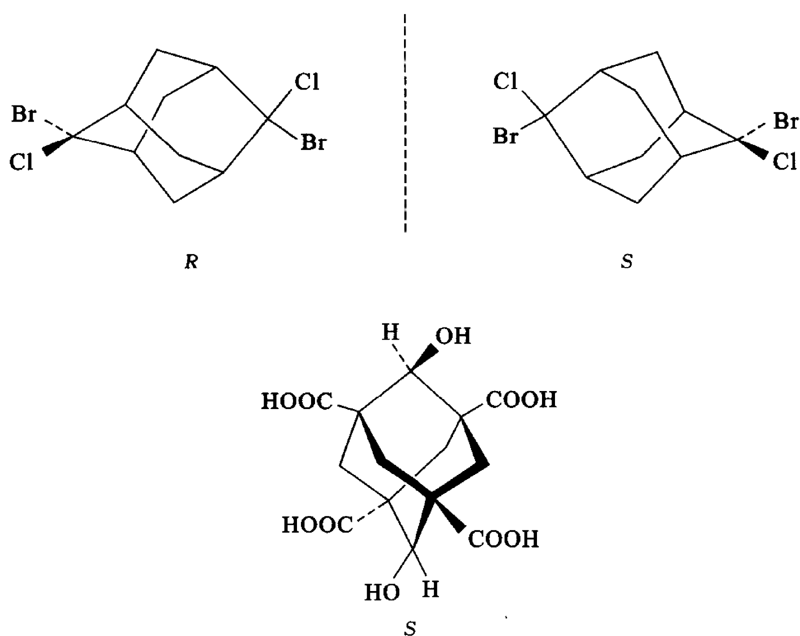
R



R

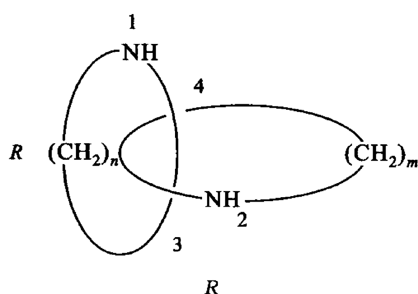
6. 金刚烷类化合物

金刚烷类化合物的构型标记同丙二烯类化合物。例如下列金刚烷(adamantoid)类化合物已被拆分。



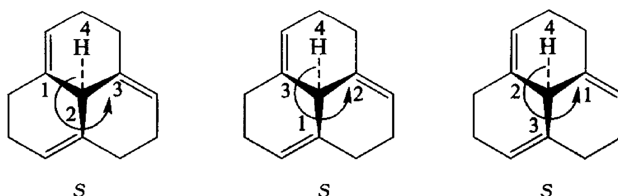
7. 索烷类化合物

索烷(catenanes)是一种具有连环套的超分子化合物,该类化合物构型标记与杂螺环化合物相同。例如:



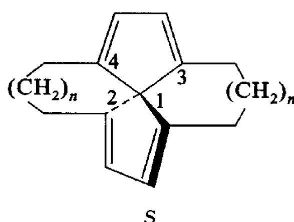
8. 特殊类型的化合物

一个 Caaab 类型物质是没有手性的,但经过桥连之后,使分子不能自由旋转,才具有手性。例如:



在这里，1 位是可以随意在三个基团中任选一个，2 是距双键最近的一个，4 是 H，剩余的一个是 3。

另一个分子是 Caabb 类双螺环化合物。例如：

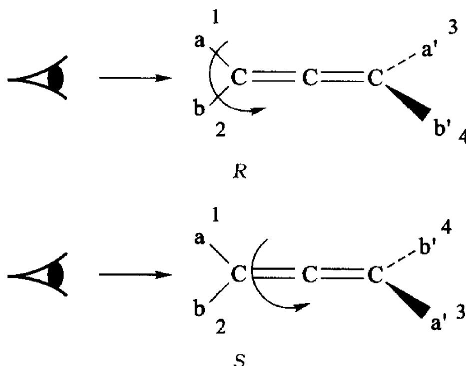


该分子的 1 是处于前面的双键所连的键，2 是该环的另一个双键所连的键，3，4 是另一个环上的双键所连的键。

9. 判断手性轴化合物的简单方法

对于丙二烯类、螺烷类、螺酮类、次烷基环烷烃类、联苯类和索烷类等手性轴化合物，可用两种方法简化构型的判断：

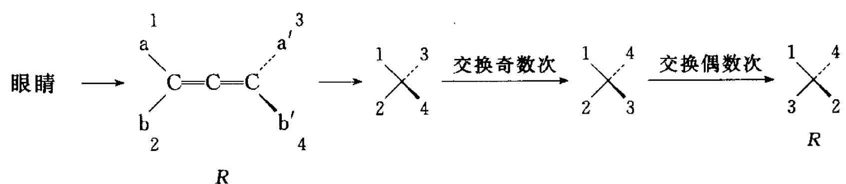
(1) 从纸面上的一侧观察　从两基团在纸面上的一侧观察，如另一面的小基团在纸的前面(即在观察者的近处)，1→3 顺时针是 *S* 型，逆时针是 *R* 型；当小基团在纸的后面(即在观察者的远处)时，1→3 顺时针是 *R* 型，逆时针是 *S* 型。例如，丙二烯类(a=a′>b=b′)：

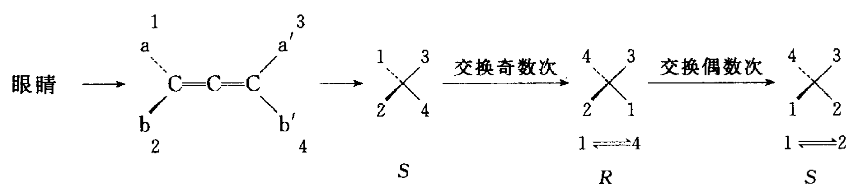


(2) 数字交换法　对于手性轴化合物，均可采用从面上或面外任意的一侧向另一侧观察的方法，根据选定一侧基团优先的原则，将基团顺序用 1～4 编号，压缩成手性碳结构，如 4 在前或面上，采用数字交换偶数次的方法将 4 交换到后面再判断其构型。

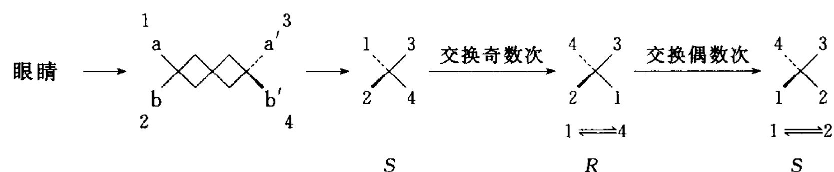
利用上述经验规则，只需将两个连有取代基的碳重叠为一个碳，基团的取向和顺序不变，由于不涉及旋转的问题，因此很好掌握。

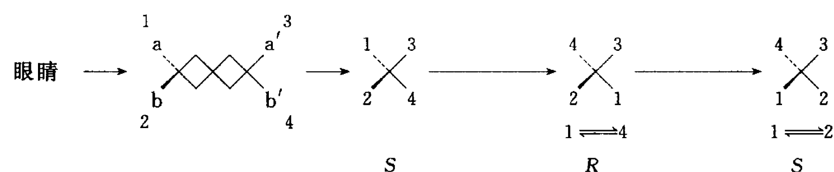
① 丙二烯类(a=a'>b=b')



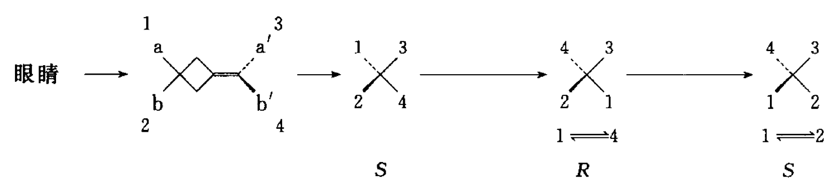


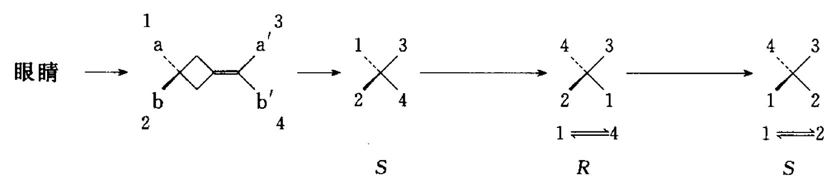
② 螺烷类,(a=a'>b=b')



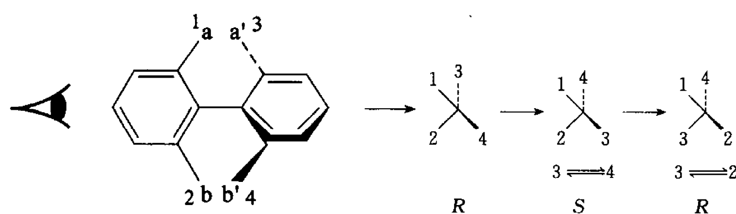


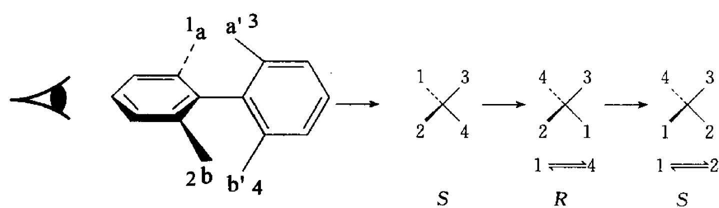
③ 次烷基环烷烃类(a=a'>b=b')



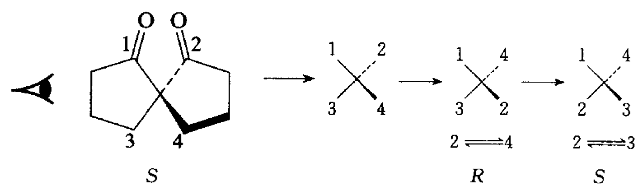


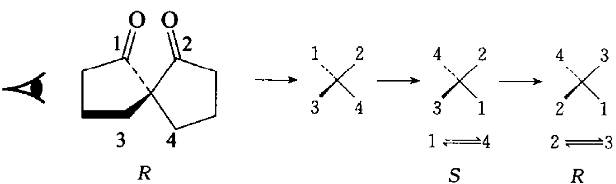
④ 联苯类(a=a'>b=b')



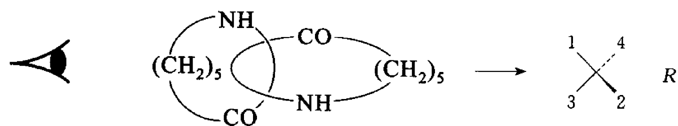


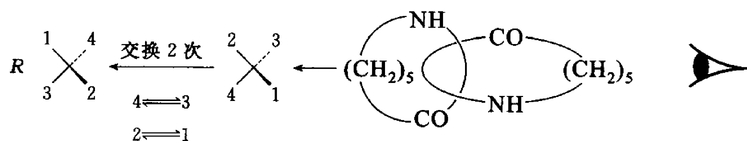
⑤ 螺酮类





⑥ 索烷类





⑦ 环内手性碳的标定。利用基团用数字代替，再去进行数字交换，提高了判断环上原子的构型准确性。例如：



8.3.9 含有手性面的化合物

常见的手性面化合物有柄状化合物和螺旋化合物。

1. 柄状化合物

确定柄状化合物的构型应首先选好手性面，其次是在构成手性面的原子中找出优先原子，优先原子确定为1，优先原子与手性面相连的原子为2，手性面另一端的原子为3，1→3顺时针为*R*型，逆时针为*S*型。或找出优先原子后，将优先原子与邻近的手性面相连的原子定为1，优先原子确定为3，如图8-25所示。

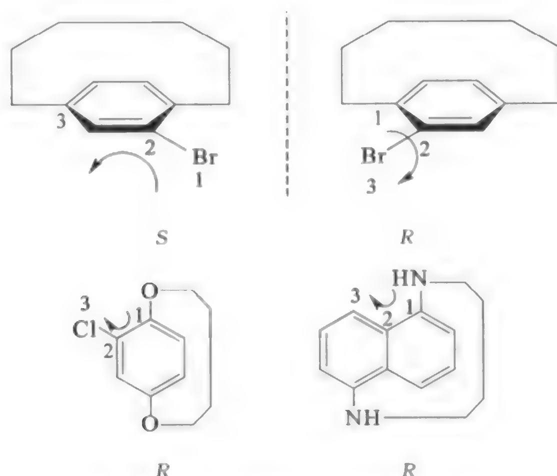
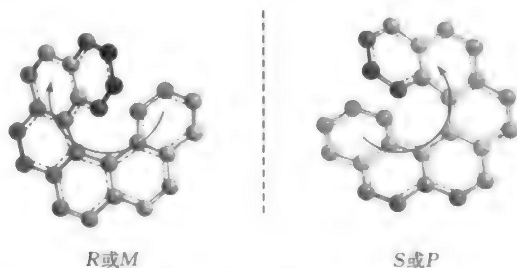


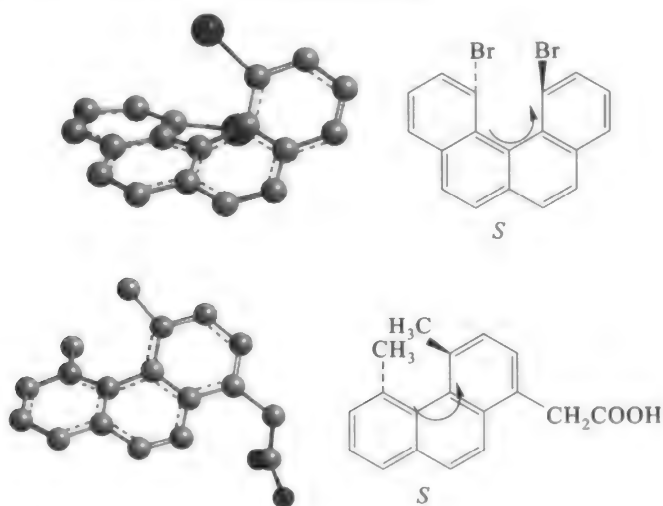
图8-25 柄状化合物构型确定示意图

2. 螺旋化合物

六螺并苯是苯用两相邻碳原子互相稠合，六个苯环构成一个环状烃，两端的两个苯环的四个氢拥挤，使两个苯环不能在同一个平面内，一端在平面之上，另一端在平面之下，整个分子形成螺旋状，构成含手性面的分子，具有一对对映体。这类旋光异构体的旋光能力惊人，六螺并苯的[α]=3 700°，说明旋光与分子结构的密切关系。从旋转轴的上面观察，螺旋是顺时针为*M*型或*R*型，反时针为*P*型或*S*型。

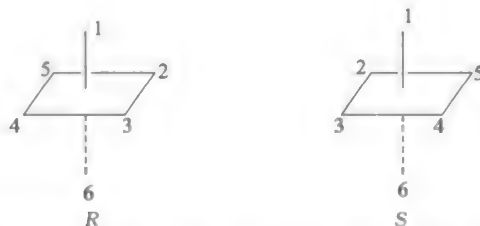


又如，苯并菲有芳香性，分子共平面，当在1，12位取代两个溴后，由于空间位阻，共面性被破坏，分子是一个螺旋化合物。同理，4，5-二甲基菲-1-乙酸也是一个螺旋化合物。

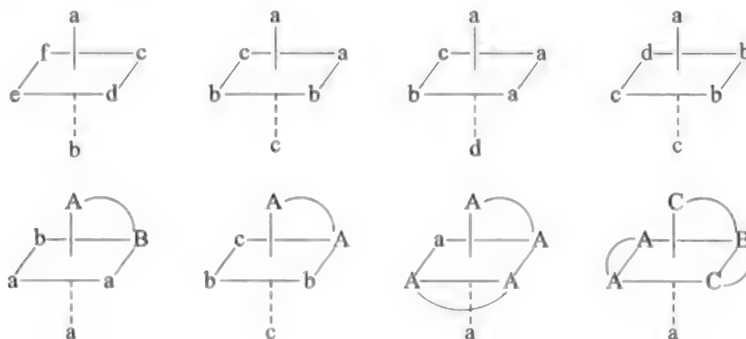


8.3.10 d^2sp^3 杂化类型化合物

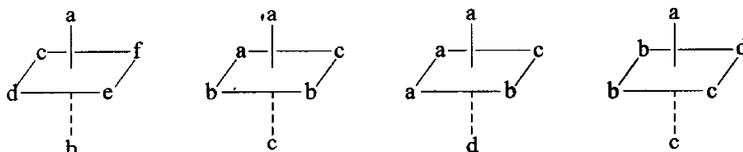
这类化合物大部分是呈八面体的金属有机化合物。它的构型标记规则是：环上下的基团分别标为 1 和 6，这两个基团相比，顺序大的标为 1，顺序小的标为 6；环上的基团按 2～5 的顺序排列，标 2 的基团应是顺序最大的；螯合基团优先于简单的配位基团，螯合基团配位多的大于配位少的。其构型的标记是由前三个优先原子形成的面看向 4，5，6 原子形成的面。1→3 顺时针为 *R* 型，1→3 逆时针为 *S* 型。

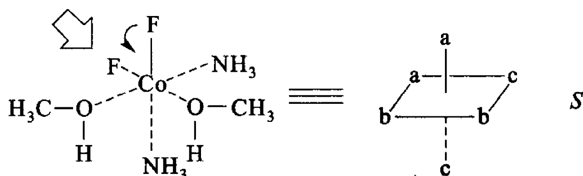


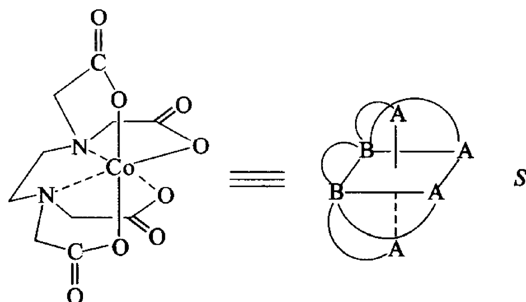
假如用 a，b，c…代表简单的配位基团，用 A—A，A—B 代表螯合基团，且 A>B，a>b>c…，下面物质的构型为 *R* 型：



下面物质的构型为 S 型：



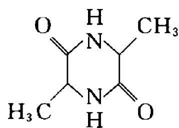




8.3.11 环型立体异构体

1964 年 Prelog 首先提出了环型立体异构(cyclo-stereo-isomerism)的概念，1986—1987 年 Mislow 等人对这一概念进行了补充和扩展。构成环型立体异构体的充分必要条件是：有一个环，环内或其侧链上带有多个手性中心原子，分子没有 C_{2n} 轴和对称面。如果两个分子有相同的手性骨架，但有不同的取向，它们就被称为环型立体异构，并可再细分为对映体和非对映体。

环状聚丙氨酸具备形成环型立体异构体的条件，当只有两个丙氨酸形成环状内酰胺二肽时，仅有一种排列(R,S)，分子不具有手性。例如：



当有 4 个丙氨酸成环状内酰胺时，可有两种排列(R,R,S,S 或 R,S,R,S)，分子中存在 S_2 和 S_4 轴，均是内消旋体，不具有手性，[1]如图 8-26 所示。

① 参考：Nasipuri D. Stereochemistry. New York，1991：97-101。

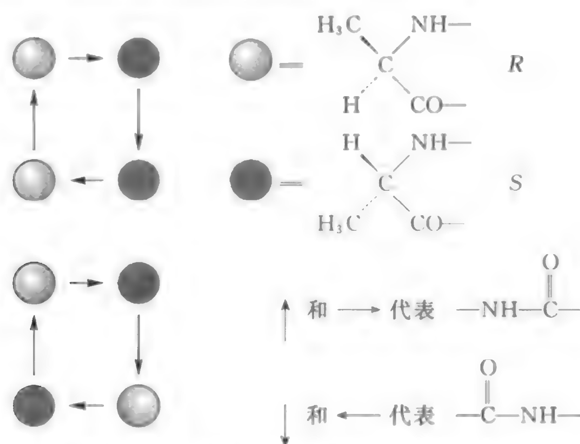


图 8-26 丙氨酸成环状内酰胺构型示意图

当有 6 个丙氨酸成环状内酰胺时，可有三种排列（*R*,*R*,*R*,*S*,*S*,*S* 或 *R*,*R*,*S*,*S*,*S*,*R* 或 *R*,*S*,*R*,*S*,*R*,*S*），其中 *R*,*R*,*R*,*S*,*S*,*S* 分子中存在 S_2 轴，是内消旋体，不具有手性；*R*,*S*,*R*,*S*,*R*,*S* 交替排列，分子中存在 S_6 轴，是内消旋体，也不具有手性；*R*,*R*,*S*,*S*,*S*,*R* 排列是手性分子，这两个结构称为环型立体异构体，经在 23 ℃时测定它们的比旋光度分别为 +22.2°和 −25.5°（可能是由于纯度引起的误差）。如图 8-27 所示。

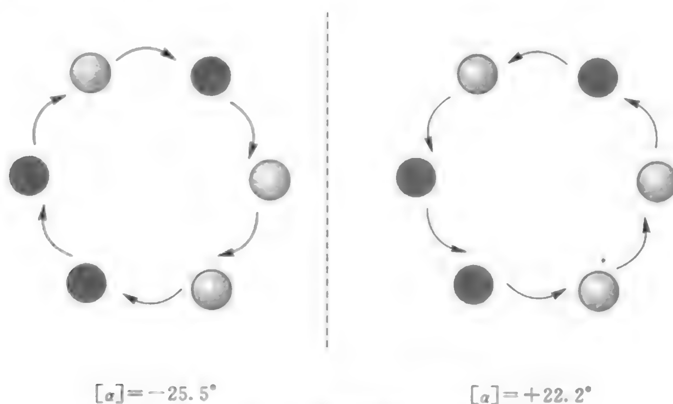


图 8-27 一对环型立体异构体

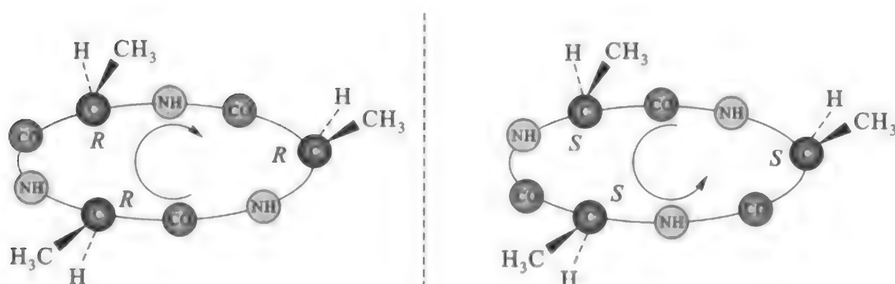


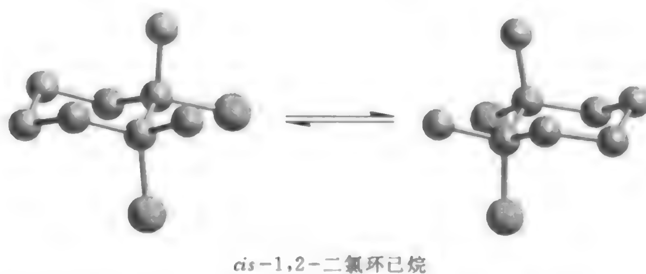
图 8-28 环三肽的逆对映体（retro-enantio isomer）

假如将环多肽 C_1—HN—CO—C_2 换成 C_2—HN—CO—C_1，就会出现非常有趣的逆对映体(retro—enantio isomer)。例如，环三肽(图 8-28)。

抗生素恩镰孢菌素是一个环六肽，属于逆对映体物质。

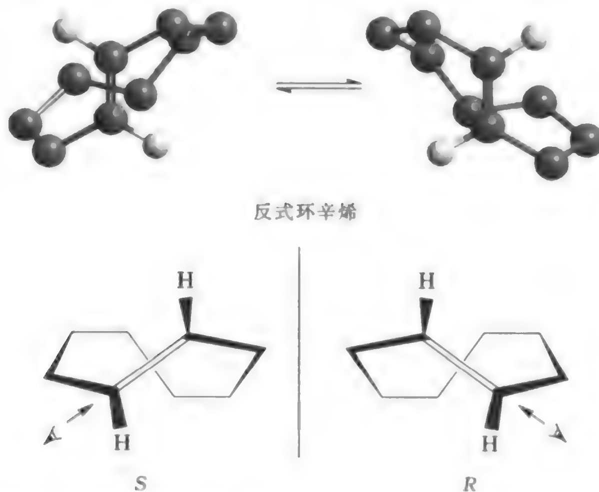
8.3.12 构象异构体

一般情况下构象异构体由于互相转换能垒较小，无法分离。如 *cis*-1,2-二氯环己烷互相转换能垒约为 45 kJ·mol^{-1}，室温下即消旋化。所以在室温下，一般将环按平面处理，认为存在一个对称面：



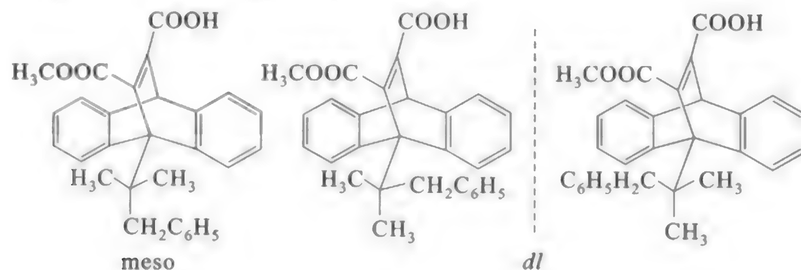
cis-1,2-二氯环己烷

但反式环辛烯由于转换能垒约为 90 kJ·mol^{-1}，已将其对映体分离出来。



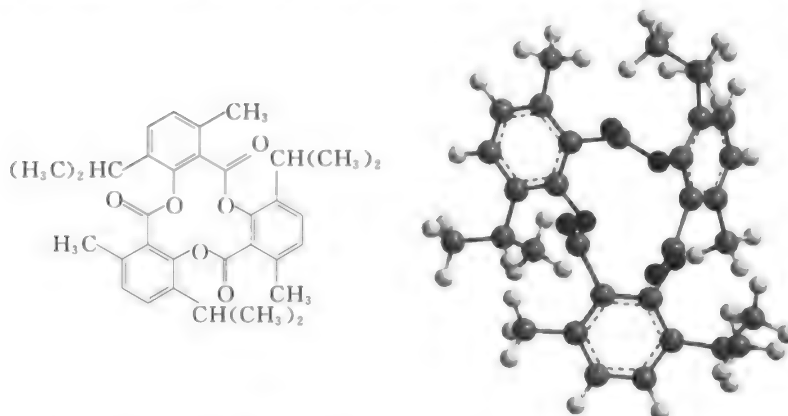
反式环辛烯

下面的化合物由于 σ 键旋转受阻而被分离：

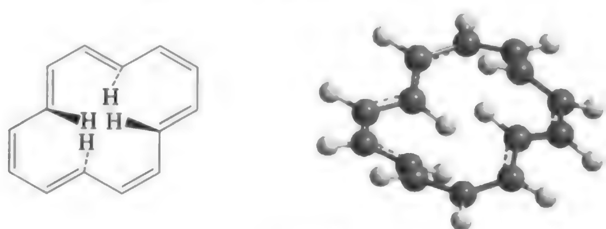


meso　　*dl*

一个具有 C_3 对称轴的化合物已被合成，它具有手性的原因是苯环不在一个平面上。



[14]轮烯由于环内 H 的相互影响而具有螺旋结构：



[14]轮烯

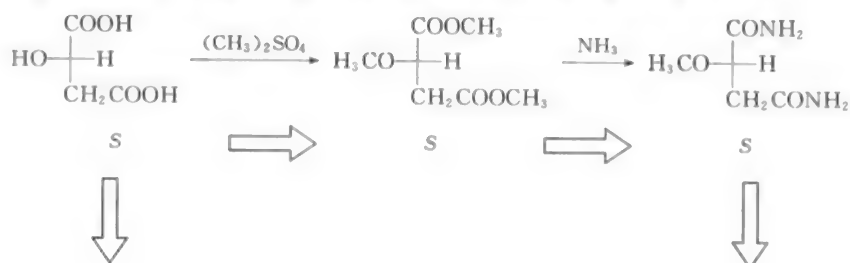
8.3.13 有机化合物构型的确定

有机化合物绝对构型的确定是个复杂的工作。利用常规的仪器分析方法 UV、NMR、IR 及 X 射线衍射方法只能得到相对构型的信息。目前，测定旋光物质的绝对构型主要有三种方法：anomalouds X 射线扫描；旋光谱或圆二色谱；晶体探针技术。

下面介绍一些简单的确定物质相对构型的方法。

1. 化学方法

常用的方法是使用已知构型的化合物经过不破坏手性中心的化学反应去推断未知物的构型。通过苹果酸推断 β-甲氧基己二酸和甾体的构型的过程如图 8-29 所示。



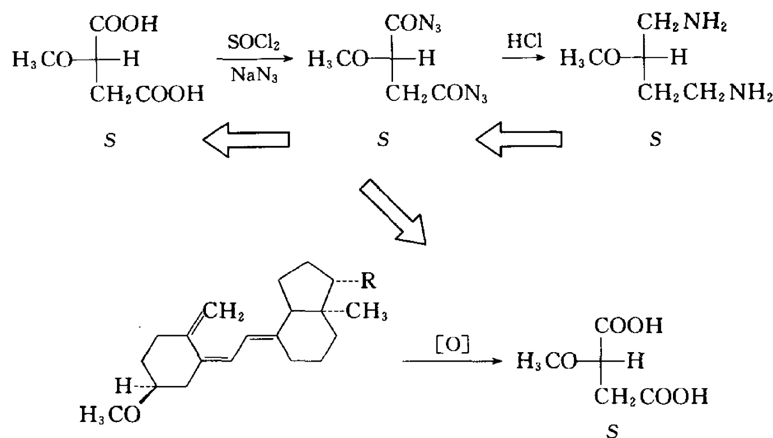
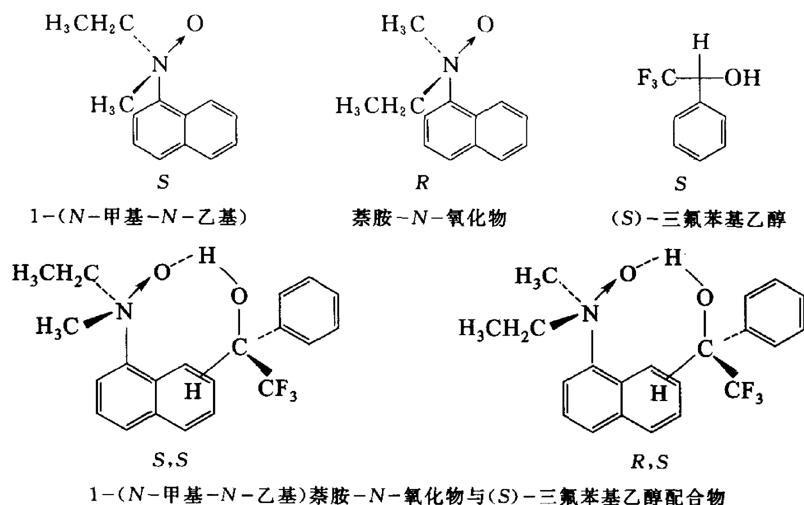


图 8-29 构型推断过程

2. NMR 方法鉴别 *R*,*S* 异构体

如图 8-30 所示，将 1-(*N*-甲基-*N*-乙基)萘胺-*N*-氧化物溶于(*S*)-三氟苯基乙醇中，生成溶剂化物，三氟苯基乙醇的碳上氢由于受到三氟甲基的影响，具有微酸性，可以和萘环形成氢键，羟基的氢和氮上的氧形成氢键，氮上的乙基分别处于苯基的顺位(*S*,*S*)和反位(*R*,*S*)。利用乙基中亚甲基化学位移的差别(0.02)，可以断定原物质 1-(*N*-甲基-*N*-乙基)萘胺-*N*-氧化物是 *R* 型或 *S* 型。



1-(*N*-甲基-*N*-乙基)萘胺-*N*-氧化物与(*S*)-三氟苯基乙醇配合物

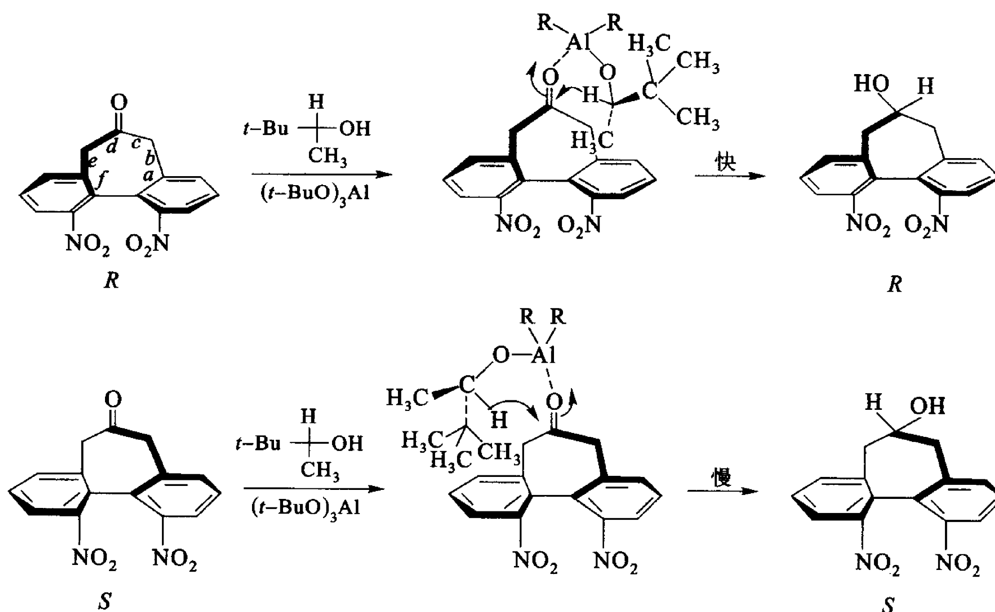
图 8-30 用 NMR 方法鉴别 *R*,*S* 异构体示意图

3. Cram 规则法

若羰基旁有一个手性碳，欲知其构型，可通过羰基的亲核加成反应，得到较多的一个组分来判断羰基旁手性碳的构型。

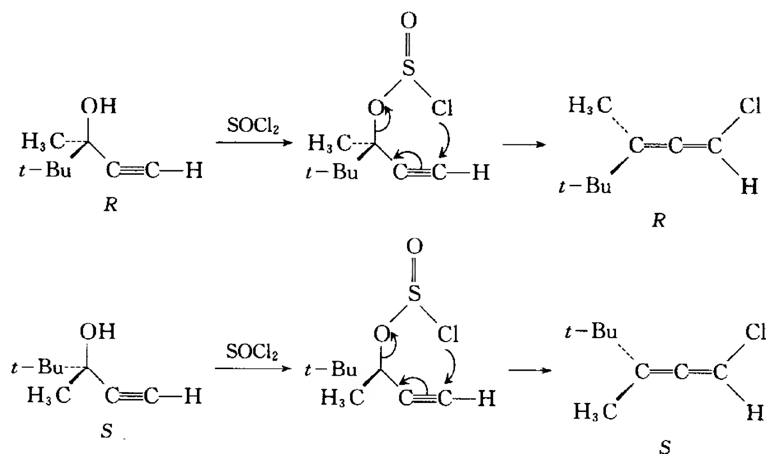
4. 各种手性轴和手性面分子的构型判断举例

（1）联苯类化合物的构型 在(S)-3,3-二甲基-2-丁醇为溶剂，叔丁醇铝作为还原剂，对二(2,2′-二硝基)苯并[*a*,*f*]-4-环庚酮进行还原反应，*R*型形成的中间态叔丁基远离苯环，空间位阻小，反应速率快；而*S*型形成的中间态叔丁基接近苯环，空间位阻大，反应速率慢。根据产物混合物的比例，可以判断原来二(2,2′-二硝基)苯并[*a*,*f*]-4-环庚酮的构型。

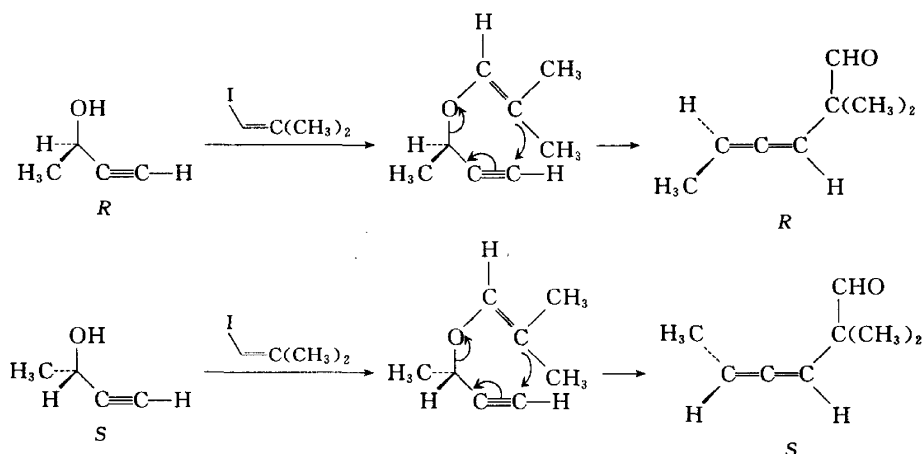


（2）丙二烯类化合物的构型 不同的类型需采用不同的方法。下面的例子采用了非常巧妙的方法(炔丙醇重排法、类似 Claisen 重排法、Diels-Alder 反应法和形成内酯法)确定丙二烯类的构型。

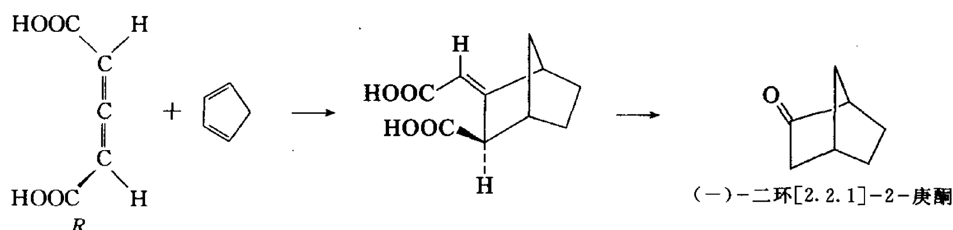
炔丙醇重排法：利用已知构型的炔丙醇，通过分子内的重排，得到的丙二烯的构型与已知构型一致。与之类似的丙二烯类的构型，可模拟此方法。



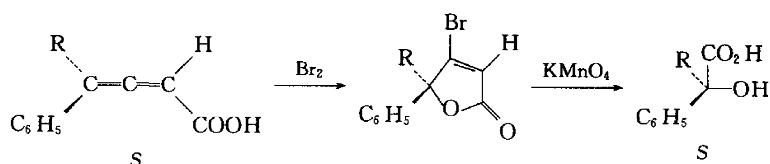
Claisen 重排法：利用已知构型的烯炔醚，通过分子内的 Claisen 重排，得到丙二烯的构型与已知构型一致。与之类似的丙二烯类的构型，可模拟此方法。



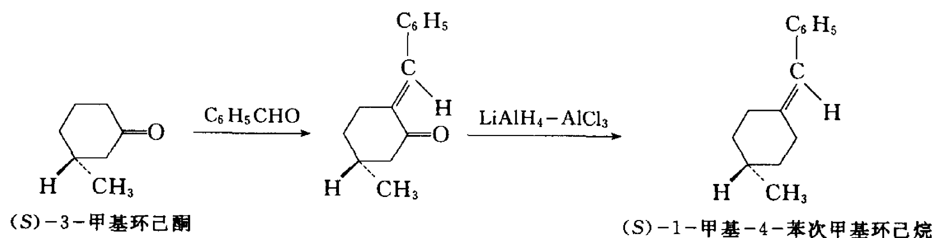
Diels-Alder 反应法：实验表明，(*R*)-丙二烯二酸类与环戊二烯进行 Diels-Alder 反应，可以成酐，进而转化成(−)-二环[2.2.1]-2-庚酮。与之类似的丙二烯二酸类的构型，可模拟此方法。



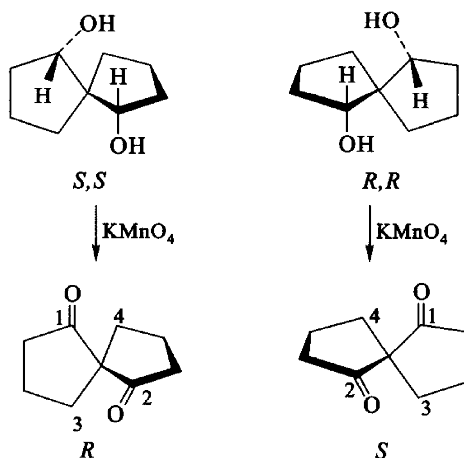
形成内酯法：实验表明，(*S*)-丙二烯酸类与 Br_2 发生加成反应生成内酯，进而氧化成(*S*)-α-羟基酸。与之类似的丙二烯酸类的构型，可模拟此方法。



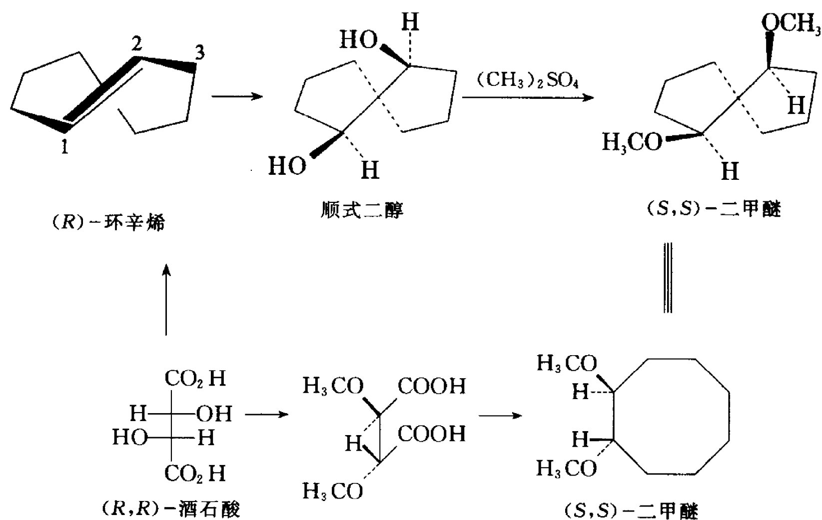
(3) 次烷基环烷烃类的构型　不同类型的次烷基环烷烃构型的确定需采用不同的方法，下面举一例来说明：(*S*)-3-甲基环己酮与苯甲醛反应，生成 *E* 型结构，将之还原，仍得到(*S*)-1-甲基-4-苯次甲基环己烷。



（4）**螺烷类化合物的构型** 可用多种方法确定螺烷类物质的构型，例如将已拆分过的二醇氧化，来确认二酮的构型。



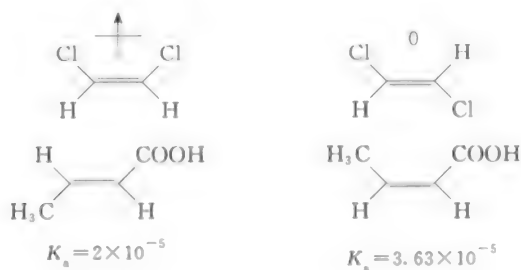
（5）**反式环辛烯的构型** 将反式环辛烯用四氧化锇氧化，得到顺式二醇，再与硫酸二甲酯反应得到(*S*,*S*)-二醚。用(*R*,*R*)-酒石酸经过醚化、酯化、缩合、环化、脱羧也得到(*S*,*S*)-二醚。因此，反式环辛烯的构型也是 *R* 型。



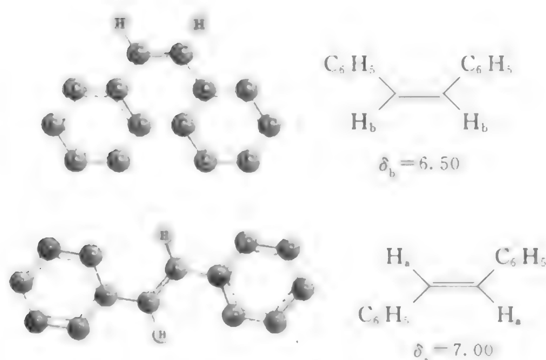
5. *Z*、*E* 异构体的构型

判别 *Z*、*E* 异构体的构型常用的方法是偶极矩法、NMR 法。

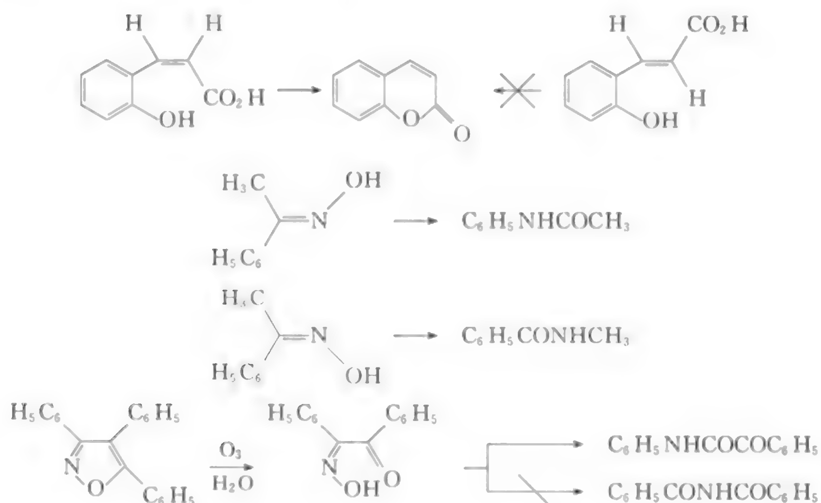
（1）偶极矩法



(2) NMR 法



(3) 化学方法　常用的有关环反应和 Backmann 重排反应，举例如下：



8.3.14 旋光与构型的关联

Walden 最早观察到构型与旋光的关联，[①]在稀溶液中，具有光学活性的包结化合物的摩尔

① 参考：Walden P Z. Phys Chem. 1894 15：196.

旋光度是主体和客体摩尔旋光度之和。van't Hoff 提出的经验性旋光度叠加原理认为，含有几个手性中心的化合物的旋光度是几个手性中心各自旋光度的加和。

Lowe 提出了手性的丙二烯或亚螺环的构型与旋光方向的关系，如图 8-31 所示。

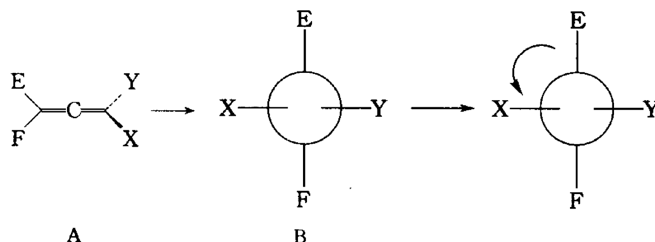


图 8-31 运用 Lowe 规则预测的丙二烯的绝对构型

Lowe 规则规定，先将 A 式转化成 Newman 式 B，如果基团的可极化顺序为 X>Y，E>F，则旋光方向为右旋；如果 X 和 Y 或 E 和 F 的可极化顺序颠倒，则旋光方向为左旋，如图 8-32 所示。

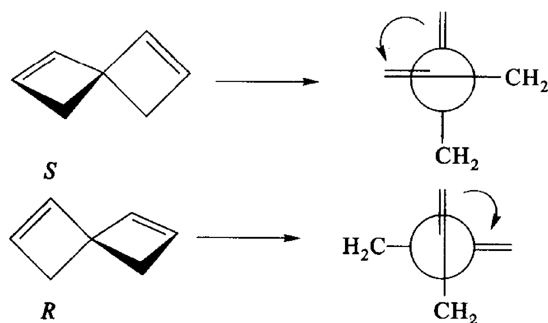


图 8-32 (*S*)-和(*R*)-螺[2.3]-1,5-庚二烯的绝对构型与旋光方向的关联

如果已知某个光学异构体的旋光度方向，可用 Lowe 规则来预示该异构体的构型。

8.3.15 手性化合物获得方法

1. 天然产物中提取手性化合物

某些手性药物可以直接从天然物中提取得到，如氨基酸、糖、萜类化合物等。近年来，人们发现具有极强抗癌活性的紫杉醇(taxol)存在于紫杉树树皮中。后来在紫杉树树叶中也获得了紫杉醇的母核部分，再通过不对称合成将侧链接到母核上，丰富了紫杉醇的提取途径，如图 8-33 所示。

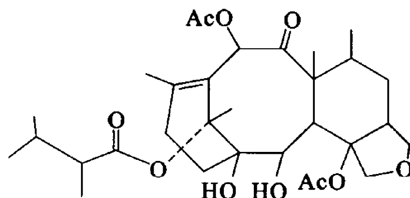


图 8-33 天然抗癌药紫杉醇结构

2. 外消旋体的拆分

(1) 物理方法拆分　物理手段的拆分包括晶体机械分离、播种结晶和圆偏振光照射等方法。其中，机械分离和圆偏振光拆分法适用的范围很小，应用价值不大。但是 Pasteur 却借助放大镜将外消旋酒石酸钠铵的成功分开，对研究手性、立体化学、有机化学等有着不可磨灭的历史贡献，如图 8-34 所示。

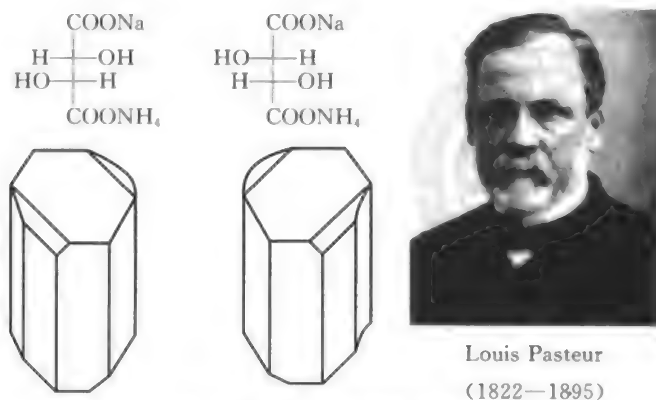


图 8-34　酒石酸钠铵的晶体

播种结晶的方法就是在外消旋体溶液中，人为地加入其中一种旋光体，让其诱导溶液中的该组分结晶，从而达到分离不同对映体的目的。目前，由于该方法简单易行，因此在工业上仍有应用，但关键是先要得到晶种。其实，圆偏振光拆分也是一种诱导法，只不过是用圆偏振光为"晶种"。

(2) 化学拆分法　化学拆分法是外消旋体拆分中最常用和最重要的拆分方法。即将对映体与一些手性试剂反应，生成非对映体，利用非对映体物理性质(如溶解度、熔点等)的不同，将非对映体分离后，再通过适当的反应恢复各自的状态。目前在工业生产上仍有应用。

由于形成非对映体分离法存在需要消耗较多的手性拆分试剂等问题，因此人们把手性拆分试剂固定在不溶性物质上作为色谱柱的固定相，开发了手性色谱柱分离法。该方法中，被拆分物质以不稳定的键合作用与固定相结合，通过固定相的手性基团与被拆分外消旋体中两个对映体亲和力的不同而分离，因此可以免去形成非对映体分离法中连接和去除手性试剂的两步反应。同时，由于色谱柱种类繁多，色谱方法操作简单，因此手性色谱柱分离法成为外消旋体拆分中的研究热点，其关键是选择适宜的手性试剂作为固定相。

最近，本书作者采用手性固定相，成功地对手性螺环化合物 3,9-二苯基-2,4,8,10-四氧杂螺[4.4]十一烷进行了分离，如图 8-35 所示。

有时候也可采用非手性固定相和手性流动相分离对映体。由于固定相对两个对映体的吸附能力相同，而对映体之一与手性流动相有较强的作用，容易解吸，因而可以优先流出，从而达到分离的目的，见图 8-36。

近来，化学拆分法中的动力学拆分特别引人注目。由于手性化合物之间的反应速率不同，因此可以利用外消旋体中一个反应快、一个反应慢的特点，当外消旋体反应到一定程度，即其中快

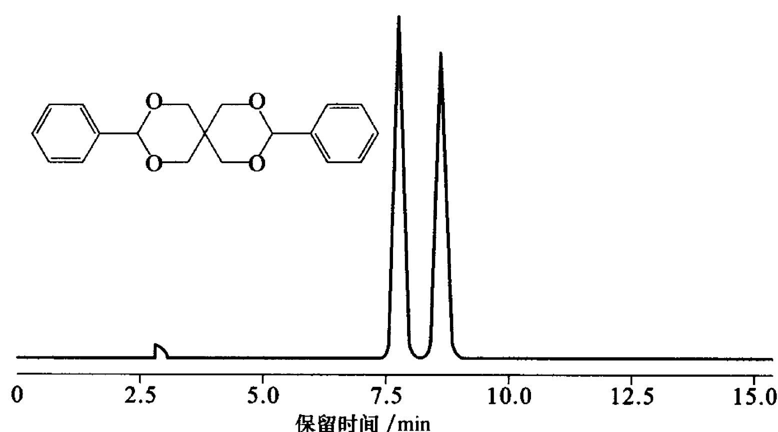


图 8-35 3,9-二苯基-2,4,8,10-四氧杂螺[4.4]十一烷的拆分

的接近反应完成时，停止反应进行分离，可以得到高光学纯度的未反应的对映体，而已经反应的对映体往往也可以得到高纯度的产物。

(3) 生物拆分法 生物拆分法是用酶、微生物、细菌等生物手性物质与外消旋体作用而进行的，它具有专一性强、拆分效率高、生产条件温和等优点。目前，生物拆分法，尤其是酶催化的动力学拆分，是手性分离技术的研究热点之一，是化学与生物研究的结合点之一。

手性固定相活性中心

后流出

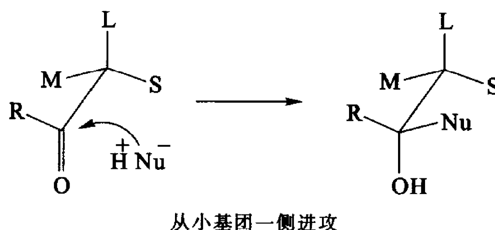
先流出

图 8-36 手性固定相分离示意图

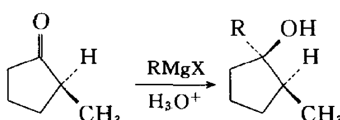
3. 不对称诱导合成

(1) 化学计量的手性化合物诱导的不对称合成 最早的化学计量的手性化合物诱导的不对称合成，可追溯到 1890 年 Fischer 对糖类的合成。其合成技术的特征是，利用反应原料（亦称底物）中的手性因素去诱导新的手性中心产生。

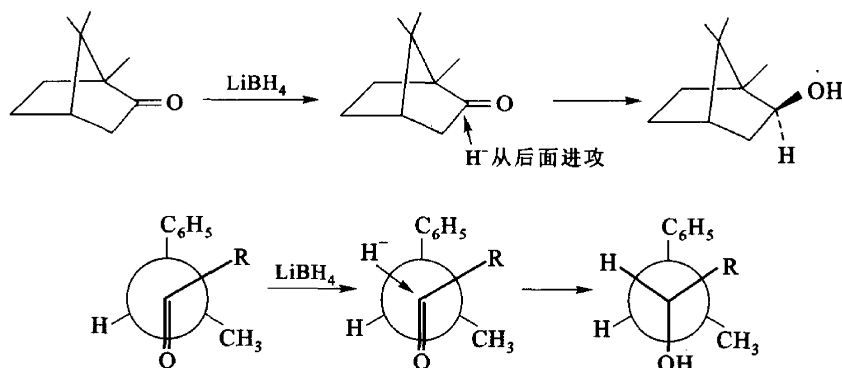
Cram 指出，当羰基化合物的 α 位是手性碳时，亲核试剂总是从小的基团那边进攻。并指出进行加成时，醛酮最大体积的基团和羰基处于反式平面关系时为加成的优势构象。例如：



从小基团一侧进攻



小基团在后面，进攻的基团也从后面进攻，将羟基顶到前面。



底物诱导的不足之处是必须存在原有的手性中心，因此不适合于底物为非手性的情况。鉴于此，人们提出许多新的办法解决非手性底物的不对称合成问题。

(2) 偏振光诱导的不对称合成　偏振光诱导的不对称合成是采用偏振光照射反应体系而进行诱导，产生手性物质的方法。由于其在反应体系中没有引入任何具有手性的物质(一般称之为手性源)，而以不对称源促进不对称合成反应的发生，故被称为“绝对”不对称合成。但是，用偏振光诱导方法所得主要产物的 ee 值很低，因此这方面的研究仍处于纯理论研究的状态中。

4. 不对称合成

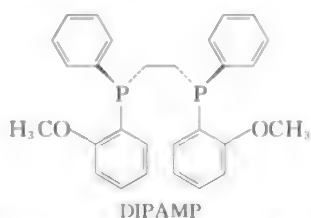
简单地说，不对称合成就是采取某些方法，使反应生成的两个对映体中一个过量，甚至全部为单一的对映体，从而避免或减少拆分过程。某单一对映体的过量情况，可以用 ee 来衡量，ee 越高，则不对称合成的效率越高。从绿色化学的角度出发，高效的不对称合成有利于节约资源，提高原子利用率。因此，不对称合成是手性技术发展的主流方向。

1966 年日本科学家 Nazoki 和 Noyori 首次报道了手性金属络合物催化的不对称合成，1968 年 Knowles 和 Horner 分别报道了手性磷铑络合物的不对称氢化。由于这种催化是一个手性增值的过程，即用少量催化剂可产生大量的手性化合物，不对称催化受到了学术界和工业界的广泛关注。1974 年美国 MONSANTO 公司将不对称氢化技术用于 L－多巴(dopa)的工业化生产。

到目前全世界已合成出的手性催化剂主要有：以 1,1′－联－2－萘酚为代表的双羟基手性配体；手性双磷和单磷配体；以双噁唑啉为代表的含氮手性配体；以 1,1′－联－2－萘酚配位的含磷氮手性配体和小分子手性催化剂等。提出了许多有关不对称催化的新理论，如：“非线性效应与不对称放大原理”，“不对称自催化原理”，“配体加速催化原理”，“不对称催化与不对称活化原理”，“化学酶催化剂”，“双金属催化活化原理”等，极大地推动了该领域的发展。

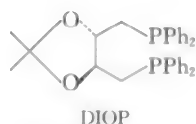
(1) 不对称氢化反应　不对称氢化反应是工业上第一个使用不对称合成的反应。Knowles

等人以铑的 DIPAMP 配合物作为催化剂通过催化氢化反应制备 L－多巴，创造了巨大的经济效益，获得了 2001 年诺贝尔化学奖，其配体的结构为



DIPAMP

Kagan 等人使用 DIOP--Rh(配合物)应用于 α－乙酰氨基丙烯酸酯的不对称催化氢化反应，ee 值可达 80%，其配体的结构为



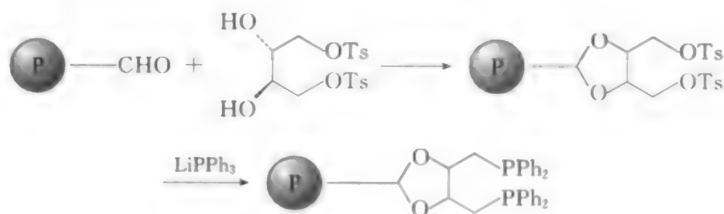
DIOP

随后又出现了许多 C_2 轴对称含 P 配体。例如：

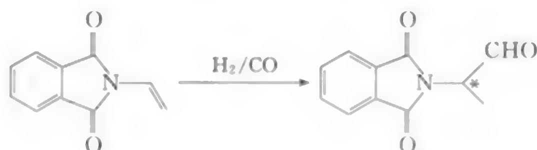


但是这些手性配体价格非常昂贵，对空气敏感，容易被氧化，其回收和再利用较为困难，从而限制了其在工业生产中的大规模应用。

后来，化学家将这些配体通过化学键键合到高分子载体上，使催化剂可回收再利用，降低了成本。如下所示：

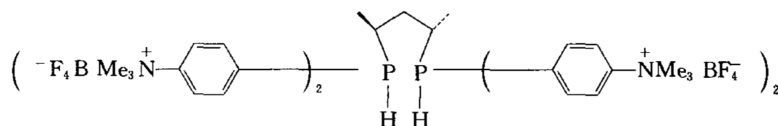


(2) 烯烃的氢甲基化反应　烯烃的氢甲基化反应是指烯烃在催化剂的作用下与合成气(一氧化碳和氢气)作用生成醛的反应。一般使用 Pt(Ⅱ)或 Rh(Ⅰ)作为金属和不同结构的手性配体结合，从而得到相应的可应用于不对称氢甲酰化反应的催化剂。

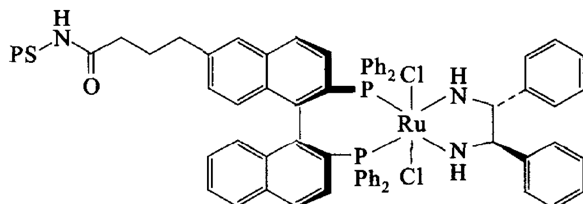


Toth 等人报道了含有亲水基团的季铵盐的手性配体用于铂催化氢甲酰化反应，该类催化剂

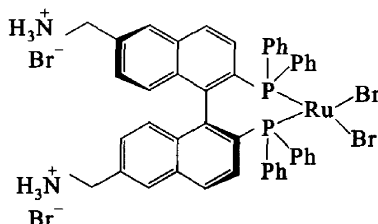
既可以直接用来进行不对称氢甲酰化反应，也可以固载到特定的载体上进行在水相催化的氢甲酰化反应。



(3) 羰基化合物的不对称还原　光学活性的手性仲醇化合物是非常重要的有机中间体。从这类化合物出发可以合成许多不同用途的有机化合物如手性药物、农药及香料、香精等。手性仲醇的制备方法很多，其中通过不对称还原是一种重要的方法。目前比较成功的羰基还原是在铑或钌配合物存在下的不对称催化氢化反应。

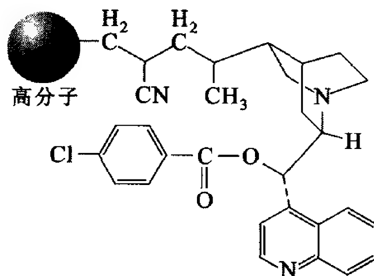


其水溶性的催化剂可以反复使用。



(4) 不对称双羟基化及相关反应　自1988年被发现的以金鸡纳碱类为手性配体的不对称双羟基化反应就成为烯烃不对称官能化反应的主要方法之一。采用这种方法，在四氧化锇和金鸡纳碱类存在下，烯烃可以经过一步反应转化为光学活性的手性二醇，但四氧化锇价格昂贵，且毒性大，必须实现催化剂/四氧化锇与反应体系分离。在众多方案中，将手性催化剂固载到惰性材料上是解决问题的良好途径。通常使用的载体是有机高分子、硅胶等。

Kim和Sharpless采用高分子固载的金鸡纳碱化合物进行不对称双羟基化反应，其配体结构为



(5) 不对称烯丙基取代反应　1965 年，Tsuji 等人报道了首例烯丙位取代反应。他们发现 π-烯丙基氯化钯与亲核试剂如乙酰乙酸乙酯或丙二酸二乙酯作用，可在乙酰乙酸乙酯或丙二酸二乙酯的 α 位引入烯丙基。随后 20 年里，人们对这一反应做了深入的研究，使其成为生成 C—C 键的主要方法之一。这类反应的传统催化剂是有机磷的钯络合物。后来 Togni 等人使用(－)-鹰爪豆碱进行反应，也取得了较好的成果。之后，许多小组纷纷报道了使用含氮的手性配体的不对称烯丙基取代反应。

(6) 不对称环丙化反应　手性环丙烷结构存在于很多天然和人工合成的具有生物活性的产物中，而手性环丙烷的结构单元的构建也是不对称合成的重要课题。

1992 年 Ukaji 等报道了使用化学计量的酒石酸二乙酯为手性辅剂，二乙基锌及二碘甲烷为反应试剂的不对称环丙烷化反应，即不对称的 Simmons-Smith 反应。烯丙醇在这种条件下发生反应，产物具有立体选择性。后来，Takahashi 等人发现在反应过程中使用催化量的具有 C_2 对称轴的手性双磺酰胺类配体进行反应，可以取得较好的结果。

Pfaltz 等人采用铜的半咕啉(semicorrin)配合物催化下的不对称环丙烷化的反应，这类手性配体对单取代的烯烃有较好的立体选择性。这类反应活性的催化剂中的铜以＋1 价的形式存在，反应中的环丙化试剂为重氮类化合物。后来，Masamune、Evans 和 Pfaktz 等人分别使用双噁唑啉类配体进行不对称环丙烷化反应，大大地丰富了这类反应，扩展了反应的适用范围。

(7) 不对称羟醛缩合反应　羟醛缩合反应即烯醇类的亲核试剂对亲电的羰基基团(或其类似的基团)之间的缩合反应。这类反应是生成不对称碳-碳双键最简单却最重要的方法之一。通过对反应进行控制，这类反应可以满足不对称有机合成方法学的最严格要求。在复杂的天然产物合成过程中，经常制备具有多个相邻手性中心的中间体，而采用羟醛缩合反应则经常是制备这些手性小分子砌块的最佳选择。

经过几代有机化学家的共同努力，均相体系的不对称羟醛缩合反应已经获得了极大的成功。由早期的底物控制、反应试剂控制及后来的双不对称合成反应，到目前的不对称催化反应，大多数不对称羟醛缩合反应的立体选择性已经达到 99%以上。早期的羟醛缩合反应需要对羰基化合物烯醇化，近年来又研究出直接羟醛缩合反应，作为亲核试剂的羰基化合物直接进行反应，使不对称羟醛缩合反应过程在一定程度上简化；水相的不对称羟醛缩合反应则由于日益恶化的环境问题而越来越引起人们的关注。有必要采用有效的催化剂，并进行有效的回收。

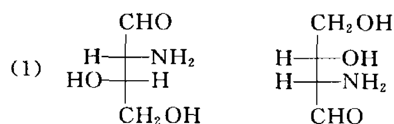
(8) 羰基的不对称亲核反应　光学活性的手性仲醇不但是很多有机天然产物及生物活性的重要结构单元，由光学活性的醇出发可以制备很多其他不同的官能团如手性的卤化物、胺及酯等。光学活性的手性仲醇的制备有两种主要的方法：前手性酮的不对称还原及金属有机试剂对前手性醛的立体选择性亲核加成。

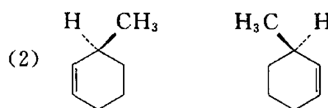
金属有机试剂对羰基的立体选择性加成是非常重要的碳-碳键生成反应，也是非常重要的不对称合成/催化反应，而早期常用 Grignard 试剂、有机锂试剂等。

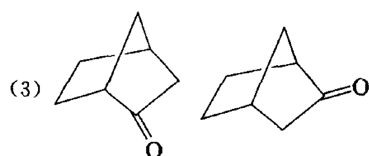
二乙基锌早在 18 世纪中叶就已发现，而有机锌试剂的制备方法也非常成熟。这些有机锌试剂在有机合成中主要用途有 Simmons-Smith 反应、Reformatsky 反应及环氧乙烷的聚合等。20 世纪 70 年代末，Mukaiyama 等人发现，在(S)-脯氨酸衍生的 β-氨基醇存在下，二乙基醇可以对苯甲醛进行加成反应，得 76%的加成产物，但不具有光学活性，Oguni 等人使用一系列不同的氨基醇进行反应，使二乙基锌对苯甲醛进行加成反应，产率的 ee 最高达到 49%。

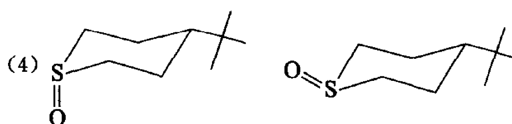
思考题

1. 下列各组化合物哪些是对映体、非对映体、相同化合物?

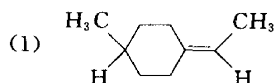
(1) 

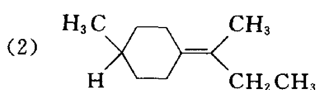
(2) 

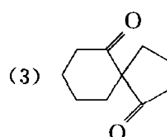
(3) 

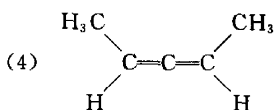
(4) 

2. 下列化合物哪些是非对称化合物? 哪些是不对称化合物?

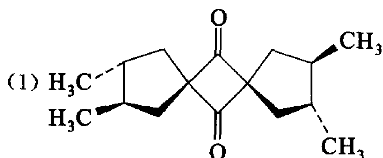
(1) 

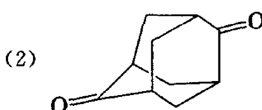
(2) 

(3) 

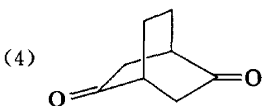
(4) 

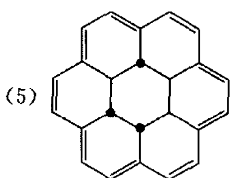
3. 下列化合物哪些分子有手性,哪些没有手性。

(1) 

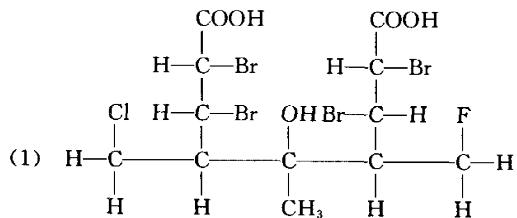
(2) 

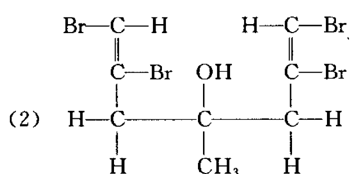
(3) 

(4) 

(5) 

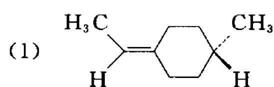
4. 判断下列分子的构型。

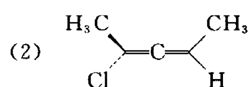
(1) 

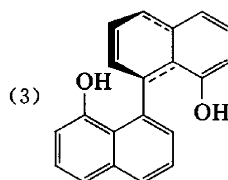
(2) 

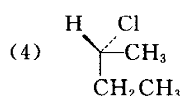
习 题

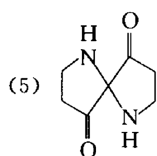
1. 下列分子哪些是不对称分子，哪些是非对称分子。

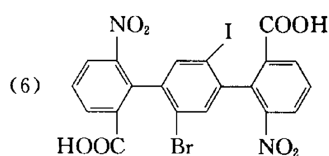
(1) 

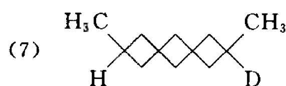
(2) 

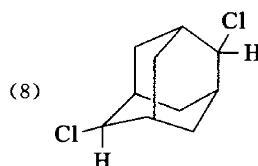
(3) 

(4) 

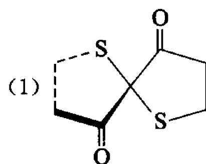
(5) 

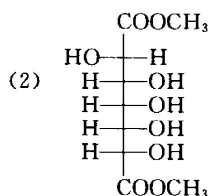
(6) 

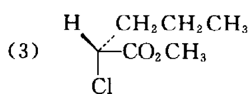
(7) 

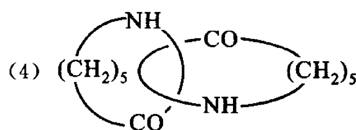
(8) 

2. 标出下列分子的构型(R,S 或 Z,E)。

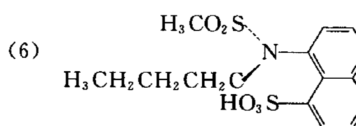
(1) 

(2) 

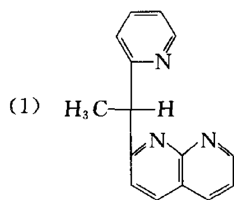
(3) 

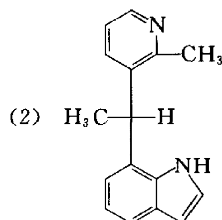
(4) 

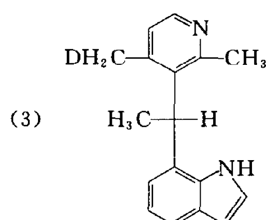
(5) 

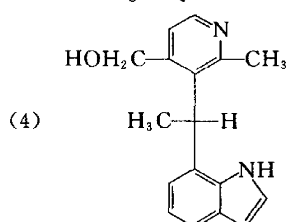
(6) 

3. 标出下列物质的构型。

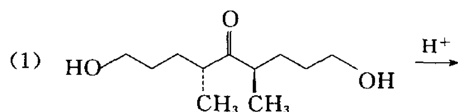
(1) 

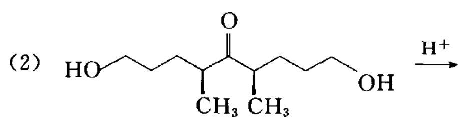
(2) 

(3) 

(4) 

4. 试写出主要产物的构型式。

(1) 

(2) 

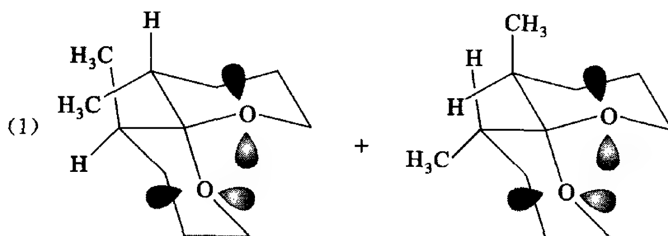
习题参考答案

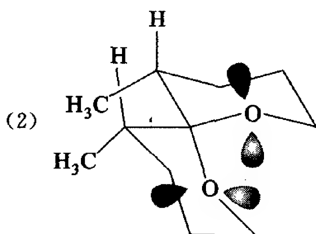
1. 解:不对称分子:(2)、(4)、(6);非对称分子:(3)、(5)、(8)、(1)。

2. 解:*S*(1)(3)(5) *R*(4)(6) (2)RS(R)SS

3. 解:(1)*R* (2)*S* (3)*S* (4)*S*

4. 解:

(1) 

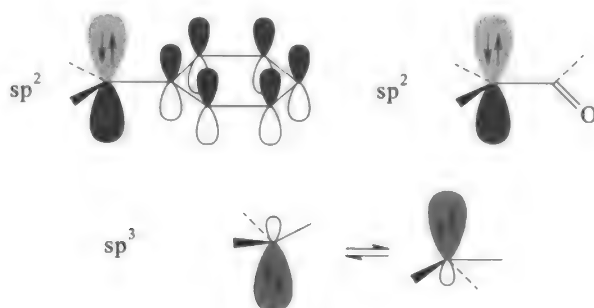
(2) 

第9章 有机活性中间体

9.1 碳负离子中间体

9.1.1 碳负离子的构型

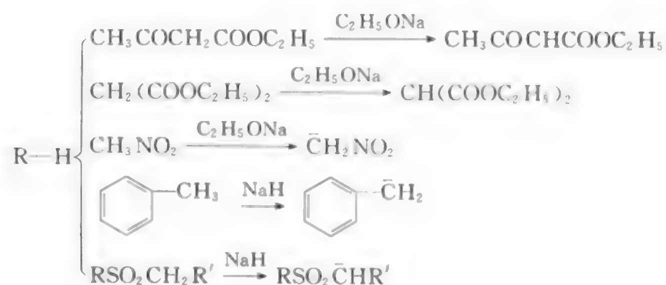
碳负离子带有负电荷，价电子层充满8个电子，具有一对未共用电子，许多实验支持碳负离子具有两种构型：与饱和碳原子相连时，碳负离子的构型为 sp^3 杂化，与不饱和碳原子相连时，碳负离子的构型为 sp^2 杂化。



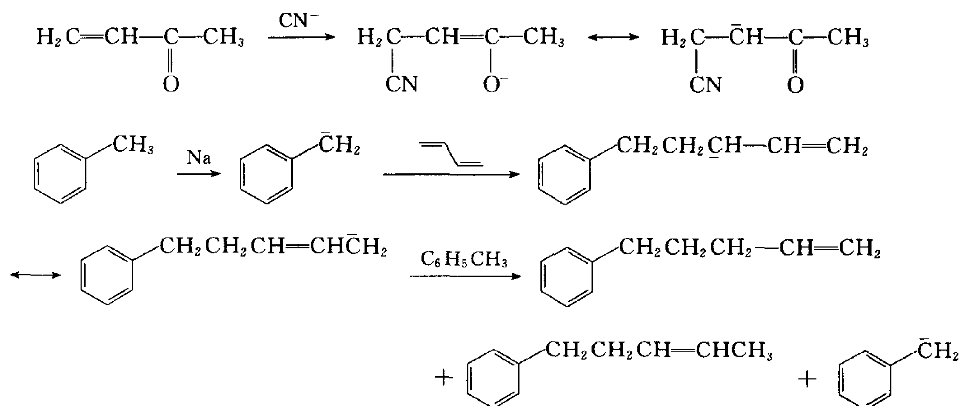
9.1.2 碳负离子的产生

碳负离子可通过C—H键解离、亲核加成反应、生成金属炔化物或带负电荷的芳香化合物和与格氏试剂反应等方法生成，用方程式表述如下：

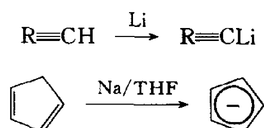
1. R—H键解离



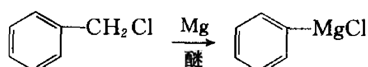
2. 亲核加成反应



3. 生成金属炔化物或带负电荷的芳香化合物



4. 生成格氏试剂

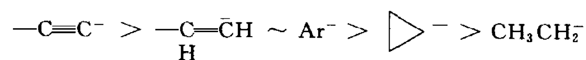


9.1.3 碳负离子的稳定性

碳负离子的稳定性受多种因素影响，其主要因素是：

1. 杂化效应

碳负离子稳定性随碳负离子中心杂化轨道 s 成分的不同而不同，s 成分越多，电子对靠近原子核越近，核对电子对的吸引力越大，H 原子容易解离，酸性增强，相应的共轭碱稳定。碳负离子的稳定性顺序是：



2. 诱导效应

与电负性强的基团相连，由于吸电子的诱导作用，使负电荷分散，碳负离子的稳定性好；与电负性弱的给电子基团相连，由于供电子的诱导作用，使负电荷增加，碳负离子的稳定性差。

3. 共轭效应

碳负离子与不饱和键相连，由于未共用电子对与不饱和键的 π 轨道进行重叠而稳定。如 1,3-环己二酮的酸性强于二环[2.2.2]-2,6-辛二酮，这是因为二环[2.2.2]-2,6-辛二酮的桥头碳负离子由于空间位阻的原因，不可能采用 sp^2 杂化形式，无法与羰基的 π 轨道重叠，见图 9-1。



图 9-1 1,3-环己二酮和二环[2.2.2]-2,6-辛二酮的电子构象

4. 芳香性

具有芳香性的环状碳负离子有较好的稳定性，如环戊二烯负离子等。



5. 溶剂效应

水既可以溶剂化正离子，也可以溶剂化负离子。但极性非质子性溶剂(DMSO)可以溶剂化正离子，不能溶剂化负离子，因此负离子在极性非质子性溶剂中更加活泼，这也是一些反应所需要的。

有关碳负离子的反应详见亲核取代反应等章节中。

9.2 碳正离子中间体

9.2.1 引言

碳正离子化学是有机化学非常重要的组成部分。早在 20 世纪初，Norris 和 Kehrmann 分别发现 Ph_3COH 与浓硫酸混合后得到深黄色的产物。尽管人们已发现某些碳正离子的有机染料可以长期稳定存在，但一般碳正离子活性中间体却缺乏较直接的观测手段。直到 1922 年，当 Meerwein 研究莰烯氯化氢加成物(camphene hydrochloride)的 Wagner 重排反应时，发现其反应速率随溶剂极性的增加而加速，并且 Lewis 酸能催化加速反应。他认为异构化反应的机理不是氯离子的重排而是正离子活性中间体的重排。

20 年代末，在英国的 Ingold 和 Hughes 对 S_N1 和 E1 反应机理的研究更进一步阐述了碳正

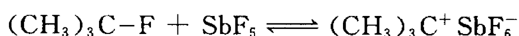
离子活性中间体在有机反应中的意义。

30年代，Whitmore对碳正离子进行了一系列的研究，认为碳正离子是非常不稳定的活性中间体(存在时间非常短)，而不可能用实验手段来直接观察。

40年代和50年代，化学家在对碳正离子活性中间体的立体化学、反应动力学和产物分析进行了大量研究，初步建立了碳正离子活性中间体的概念，但仍然无法用实验方法加以观测。主要原因是碳正离子在一般的有机反应条件下，其存在时间非常短(10^{-10}s至10^{-6}s)。

60年代初，Olah找到了能使碳正离子长时间稳定存在的条件，并用NMR直接检测到它的存在，从而毫无疑问地证实了碳正离子的存在。这一重要发现，为碳正离子研究和应用开辟了新领域。

1962年，Olah把$(CH_3)_3CF$溶于过量的超强酸介质中(SbF_5)，用^1H-NMR检测到叔丁基正离子的存在。



$$(CH_3)_3C-F + SbF_5 \rightleftharpoons (CH_3)_3C^+ SbF_6^-$$

^1H-NMR谱图研究表明，产物只有一个单峰。叔丁基氟化物在δ1.5的双重峰(氟与氢之偶合结果，J(HF)=20 Hz)完全消失。甲基质子的化学位移向低场移至4.3，显示出强烈的去屏蔽作用。随后，Olah进一步用^{13}C-NMR的方法测得叔丁基正离子中叔碳原子的化学位移为335.2。这比正常叔碳原子的化学位移几乎向低场移动了300。如此低磁场的化学位移碳原子在当时还从未报道过。这种强的去屏蔽效应，显然是叔碳原子的正电荷以及叔碳原子由sp^3杂化轨道变为sp^2杂化轨道所致。至此，稳定的长寿命碳正离子终于在超强酸介质中被发现。

Olah这一发现使几乎所有理论有机化学家大吃一惊。他曾回忆起1962年在纽约举行的第九届有机反应机理大会，当他报告了以上发现并指出："许多化学家都难以置信碳正离子能够在超强酸中长期存在，并能用NMR检测到"时，特别是当时在碳正离子研究方面的权威代表人Winstein和Brown(1979年诺贝尔化学奖得主)都私下对他说："你一定是把实验搞错了，碳正离子不可能如此简单地存在于超强酸中。"

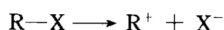
由于Olah对碳正离子研究的杰出贡献，获得了1994年度诺贝尔化学奖。

9.2.2 碳正离子的形成

碳正离子通常可通过以下三种方法产生。

1. 反应物直接解离

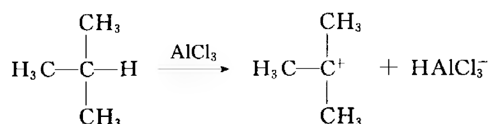
与碳原子相连的基团带着一对电子离去。



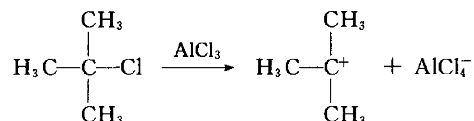
$$R-X \longrightarrow R^+ + X^-$$

在溶液中简单的异裂就能生成碳正离子。通常在生成仲、叔碳正离子或生成共振所稳定的碳正离子时，异裂容易发生。在使用特殊的溶剂或X是特别优越的离去基团时，则能生成伯碳正离子。

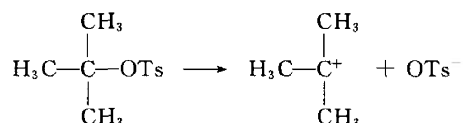
(1) X=H 烃很少自动失去氢负离子，只有在强亲电试剂如Lewis酸或其他稳定正离子的因素存在下才能发生这一反应。例如：



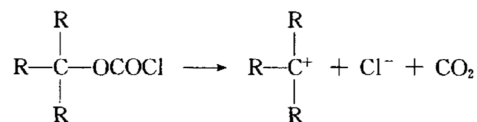
(2) X ═F,Cl,Br 或 I　这就是 S_N1 型异裂反应。反应物在溶剂中分解时首先成紧密离子对,最后生成溶剂化的离子,Lewis 酸可加速这种电离作用。例如:



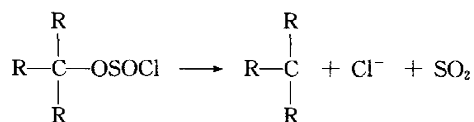
(3) X ═OTs 酯类衍生物　OTs 是一个好的离去基团,这类酯很易解离。例如:



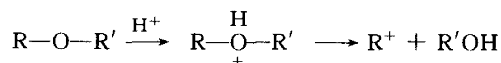
(4) X ═OCOZ,其中 Z ═Cl,Br,或 I　其推动力是由于除去了二氧化碳。例如:



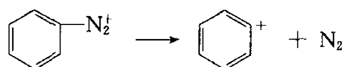
氯亚磺酸酯,X ═OSOCl 也属于这一类。其推动力是由于除去了二氧化硫。例如:



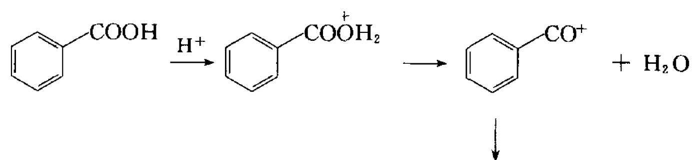
(5) X ═H_2O 或 ROH　键断裂是由醚 ROR 氧原子的质子化引起的。例如:

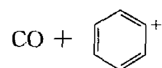


(6) X ═N_2^+　亚硝酸和伯胺反应生成的重氮离子很容易分解成碳正离子,其推动力是由于形成了分子氮。例如:

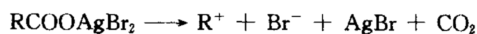


(7) X ═CO　当相应的正离子稳定时,某些羧酸先质子化,然后脱去羰基。例如:





(8) X ═CO_2　羧酸氧化脱羧，生成碳正离子和 CO_2。例如：

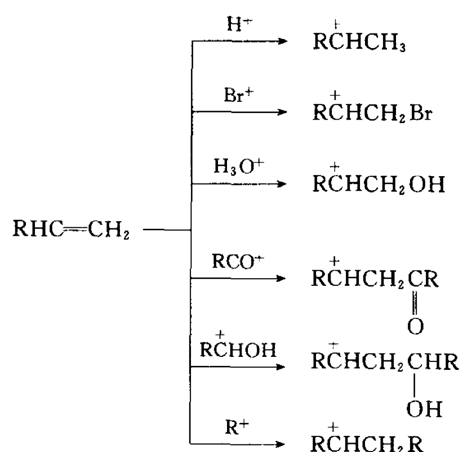


$$RCOOAgBr_2 \longrightarrow R^+ + Br^- + AgBr + CO_2$$

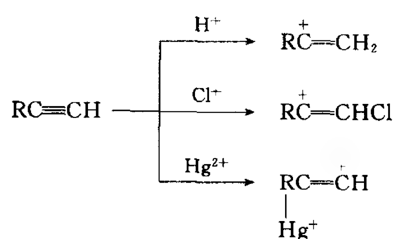
2. 质子或其他阳离子与不饱和体系的加成

质子或其他阳离子与不饱和体系的加成，留下的邻碳原子带正电荷。

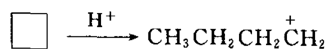
(1) 亲电试剂与烯烃加成



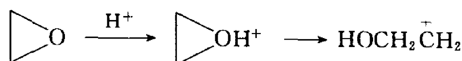
(2) 亲电试剂与炔烃加成



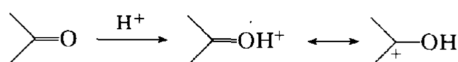
(3) 小环在酸介质中开环



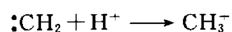
(4) 环氧化合物在酸介质中开环



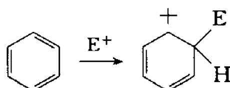
(5) 羰基质子化反应



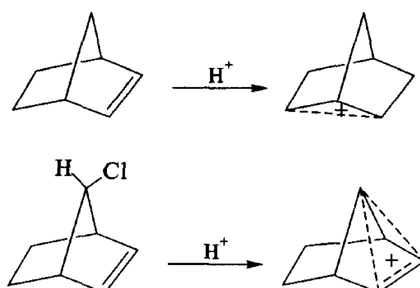
(6) 卡宾质子化反应



(7) 亲电取代反应中间体



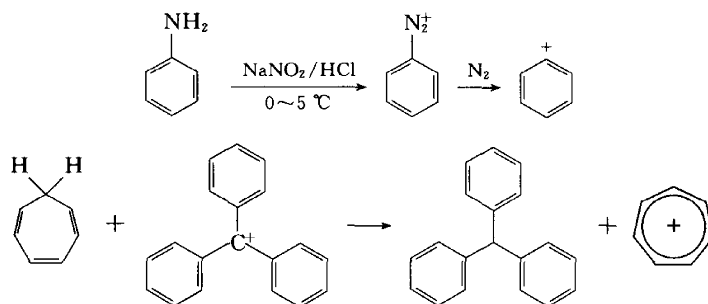
(8) 形成非经典碳正离子



3. 由其他正离子生成

(1) 重排反应 如 Pinacol 重排、Wagner-Meerwein 重排等，生成更稳定的碳正离子，详见分子重排一章。

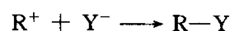
(2) 重氮盐分解或离子交换反应



9.2.3 碳正离子的反应

不管用哪个过程形成的碳正离子，其生存期都是极短的，并且无需分离即可进行下一步反应。碳正离子进一步反应主要途径是：

1. 正离子与具有电子对的物质结合(Lewis 酸碱反应)



这种带电子对的物种，可能是 H^-、OH^-、卤离子或任何其他阴离子；也可能是带有电子对的中性物种，在后一种情况中，产物是带正电荷的。

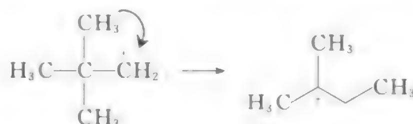
2. 碳正离子可以从邻近原子失去质子

如苯的亲电子取代反应，E1 消除反应等。



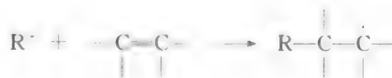
3. 重排反应

烷基或芳基或氢带着一对电子向正电荷中心移动，使正电荷移位。例如：



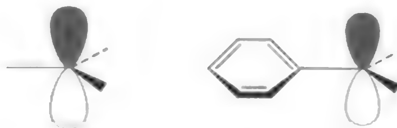
4. 加成反应

碳正离子与双键加成，在新的位置上产生正电荷：

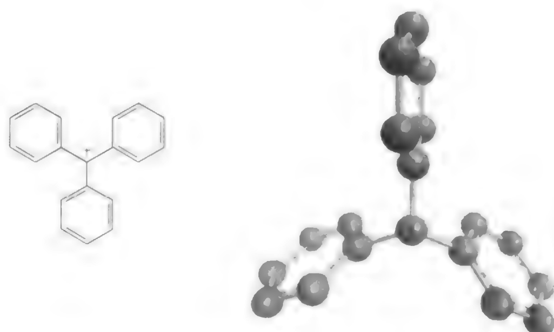


9.2.4　碳正离子的结构及其稳定性

一般碳正离子是 sp^2 杂化状态、平面构型，中心碳原子以三个 sp^2 杂化轨道与另外三个原子或基团成键，三个 σ 键键轴构成平面，空着的 p 轨道垂直于此平面，正电荷集中在 p 轨道上。只有少数情况例外，如在炔基或苯基正离子中，正电荷不可能处于 p 轨道。



大多数碳正离子都是非常活泼的，因此是短寿命的。它们存在于反应过程中的证据主要来源于动力学数据和立体化学等方面的信息。已经实验证实当氯代三苯甲烷溶于液态 SO_2 中时，可得到具有导电性的溶液。氯代三苯甲烷与 $AlCl_3$ 反应，可生成带有颜色的固体。氯代三苯甲烷是一个共价键化合物，而三苯甲基高氯酸盐是一个离子型化合物。对其晶体结构进行 X 射线测试，发现中心碳原子与其相连接的三个键在一个平面上，由于邻位 H 的 van der Waals 力影响，三个苯环之间的平面夹角为 58°。用变温 NMR 在溶液中测试也得到了同样的结果。

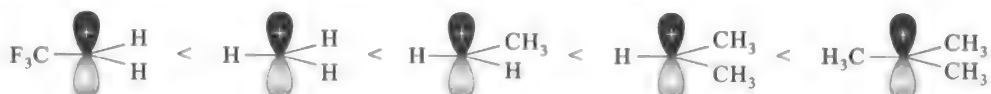


由于共轭效应的作用,三苯甲基正离子是相当稳定的,利用 UV 可以测得它的浓度。

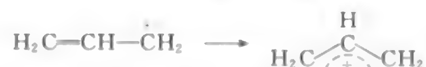
影响碳正离子稳定性的因素主要有下列几方面。

1. 电子效应

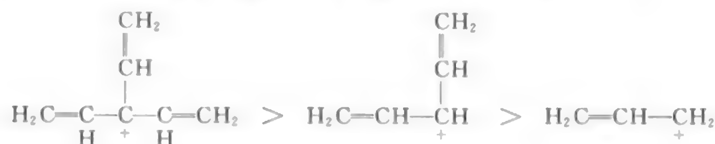
碳正离子的平面构象是稳定构象,中心碳原子是缺电子的,故任何使碳正离子中心碳原子上电子云密度增加的结构因素都将使正电荷得到分散,使碳正离子的稳定性增加。相反,任何吸电子基将使中心碳原子的正电荷更集中,而使碳正离子的稳定性减小:



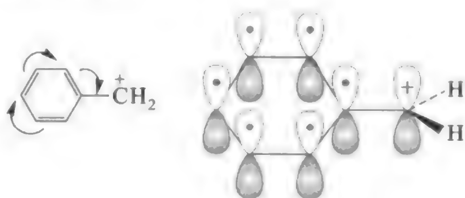
共轭效应在碳正离子稳定性方面所起的作用也是非常明显的。当碳正离子的中心碳原子与双键共轭时,由于电子离域使正电荷得到分散,从而稳定性增加。例如烯丙基正离子:



二乙烯基甲基碳正离子、三乙烯基甲基碳正离子则更为稳定,其顺序是:



苄基正离子与烯丙基正离子相似,也是比较稳定的:



2. 空间效应

除了电子效应外,碳正离子的稳定性还受到空间效应的明显制约。碳正离子的中心碳原子

是 sp^2 杂化状态、平面构型，三个 σ 键的键角接近 120°，而四价碳为 sp^3 杂化，键角为 109°28′。在形成碳正离子的过程中，键角由 109°28′到 120°，张力减小。如果中心碳原子连接的基团越大，则原来张力也越大，因而形成碳正离子后张力越松弛，碳正离子也越容易生成、稳定性也越大。所以叔碳正离子＞仲碳正离子＞伯碳正离子的稳定性顺序实际上也是空间效应影响的结果。

但对下列碳正离子的生成，由于几何形状的限制，空间效应的影响，张力较大，稳定性较差。例如，处于刚性环的桥头碳原子很难形成碳正离子。

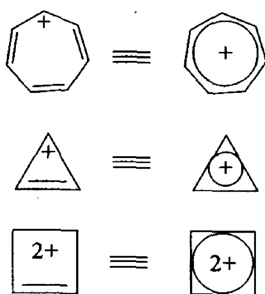


3. 溶剂效应

溶剂效应对碳正离子稳定性的影响很大，大多数碳正离子是在溶液中生成和反应的，只有少数反应中间体能被分离或在没有溶剂存在下进行反应。溶剂化在碳正离子形成中起着重要的作用。例如，叔丁基溴在水溶液中离子化只需要 83.72 $kJ\cdot mol^{-1}$的能量，而在气相中离子化则需要 837.22 $kJ\cdot mol^{-1}$的能量，相差 10 倍。

4. 芳构化效应

环状碳正离子的稳定性与其芳香性有关。根据 Hückel 规则，共平面、共轭，且 π 电子数等于 $4n+2$ 的环状体系具有芳香性，因此也较稳定。例如，下列碳正离子是稳定的：



5. pK_{R^+}

将三苯甲醇在酸性介质中放置，很容易得到三苯甲基正离子。用下式可以描述碳正离子的稳定性：

$$pK_{R^+} = \lg \frac{[R^+]}{[ROH]} + H_R$$

式中，H_R 为介质的酸度，在稀溶液中，$H_R = pH$；pK_{R^+} 是 ROH 和 R^+ 浓度相等时的 pH。利用 pK_{R^+} 可以比较碳正离子的相对稳定性，从表 9-1 可以看出，芳香环上连有给电子基团时，其相应的碳正离子有较大的 pK_{R^+}；芳香环上连有吸电子基团，相应的碳正离子有较小的 pK_{R^+}。

表 9-1 一些碳正离子的 pK_{R^+} *

碳正离子	pK_{R^+}	碳正离子	pK_{R^+}
$(C_6H_5)_3C^+$	−6.63	$(p\text{-}H_3CO C_6H_4)_2CH^+$	−5.71
$(p\text{-}H_3C C_6H_4)_3C^+$	−3.56	$(p\text{-}Cl C_6H_4)_2CH^+$	−13.96
$(p\text{-}H_3CO C_6H_4)_2(p\text{-}H_3C C_6H_4)C^+$	−3.40	$H_3CH_2CH_2C\text{-}CH^+\text{-}C_6H_5$	−12.3
$(p\text{-}H_3CO C_6H_4)_3C^+$	−1.24	$C_7H_7^+$	+4.7
$(p\text{-}Cl C_6H_4)_3C^+$	−7.74	$Ph_3C_3^+$	+3.1
$(p\text{-}O_2N C_6H_4)_3C^+$	−16.27	$(H_3C)_3C_3^+$	+7.8
$(C_6H_5)_2CH^+$	−13.3	$(p\text{-}O_2N C_6H_4)(C_6H_5)_2C^+$	−9.15
		$[p\text{-}(CH_3)_2N C_6H_4]_3C^+$	+9.36
		$(p\text{-}H_3C C_6H_4)_2CH^+$	−10.4

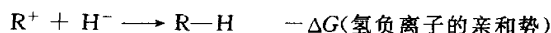
续表

碳正离子	pK_{R^+}	碳正离子	pK_{R^+}
CH_3 H CH_3 / + / H_3C CH_3 / CH_3 CH_3	−6.6	+	−2.3
H / H +	−20	+	+9.7

* 此数据采自于 Carey F A. Advanced Organic Chemistry. 4−th. Ed,2000:278。

6. 氢负离子的亲和势

近年来，人们常用与氢负离子的亲和势(hydride affinity)来描述碳正离子的稳定性。通常使用质子在气相与烯烃形成碳正离子的方法测定与氢负离子的亲和势，详见表 9−2。



$$R^+ + H^- \longrightarrow R—H \qquad -\Delta G(\text{氢负离子的亲和势})$$

表 9−2 常见碳正离子与氢负离子的亲和势*

碳正离子	$-\Delta G/(kcal \cdot mol^{-1})$**	化合物	$-\Delta G/(kcal \cdot mol^{-1})$**
CH_3^+	314	$\overset{+}{C}H_2CH_3$	274
$(CH_3)_2CH^+$	247	$(CH_3)_3\overset{+}{C}$	230
$H_2C{=}\overset{+}{C}H$	287	+	223
+	258	+	200
$H_2C{=}CH—\overset{+}{C}H_2$	256	$H_2C{=}CH—\overset{+}{C}HCH_3$	237
$H_3C—CH{=}CH—\overset{+}{C}HCH_3$	225	$H_2C{=}CH—\overset{+}{C}(CH_3)_2$	225
+	298	$—CH_2^+$	233
$—\overset{+}{C}H—CH_3$	226	CH_3 / + / CH_3	220

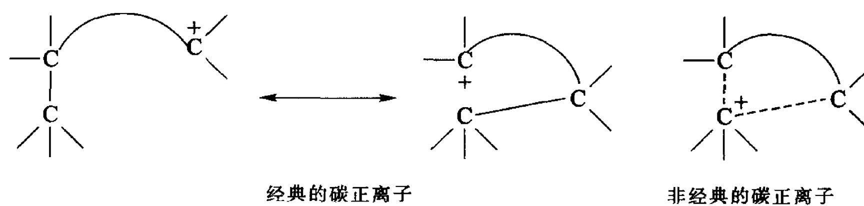
* 此数据摘自于 Carey F A. Advanced Organic Chemistry. 4−th. Ed,2000:279。

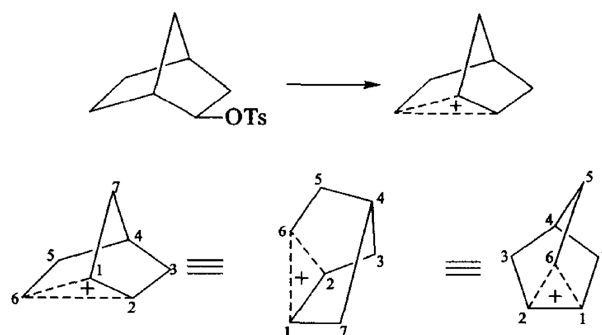
* * 1cal=4.186 J。

7. 非经典碳正离子(nonclassical carbonium ion)

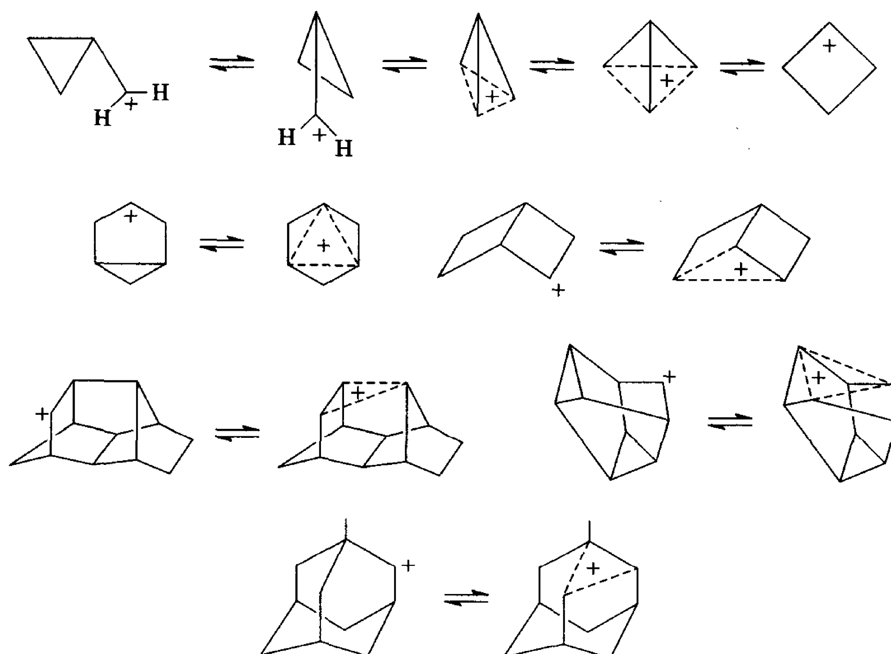
一些桥键化合物通过 σ 键离域形成三中心两电子的体系，称为非经典离子。

σ 键参与的非经典碳正离子是两电子的三中心键，而经典的碳正离子可看成是 Wanger－Meerwin 重排：





常见的非经典碳正离子：



在超酸介质中，用 NMR 测定了 β－苯乙基正离子的结构，它是带有桥状结构的碳正离子，见图 9－2。

8. 桥头碳正离子

带有正电荷的中心碳原子应采用 sp^2 杂化，如不能满足这一条件，生成的碳正离子能量较高。桥头碳上的卤代烃形成碳正离子的难易与环的大小有关。表 9-3 中给出了各种桥头溴代物溶剂解反应的速率常数和桥头碳正离子的生成焓。

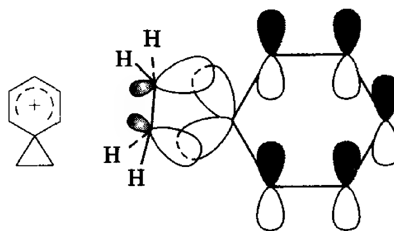


图 9-2 β-苯乙基正离子桥状结构

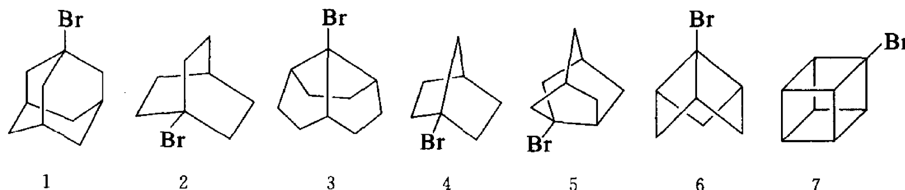


表 9-3 桥头溴代物的碳正离子生成热 $\Delta H^{\ominus}$ 和 EtOH 溶剂解反应速率常数对数值 lg*k*

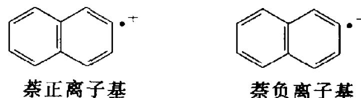
桥头溴代物	1	2	3	4	5	6	7
$\frac{\Delta H^{\ominus}}{kJ \cdot mol^{-1}}$	672.0	743.6	764.9	789.6	790.8	1093.6	1497.6
lg*k* (70 ℃,80% EtOH)	−0.41	−4.00	−6.16	−10.45	−7.28		−7.39

从表 9-3 中可以看出，环的张力越大，生成焓越大，反应速率常数越小。

9.3 自由基中间体

1900 年发现第一个自由基是三苯甲基自由基，这是个长寿命的自由基。1929 年又证实了不稳定自由基 $H_3C\cdot$ 的存在。

自由基是共价键均裂的产物，带有未成对电子，具有顺磁性，是重要的活性中间体，它通常比分子活泼。自由基可以分为中性自由基和带有电荷的离子自由基。中性自由基存在广泛，如 $RC\cdot$、$Ph_3C\cdot$、$CH_3C\cdot$、PCHOH、$RO\cdot$、PhCO，许多具有未成对单电子的原子，如 $F\cdot$、$Cl\cdot$、$Br\cdot$、$I\cdot$、$Na\cdot$ 也是自由基。带电荷的离子自由基分为正离子基和负离子基。例如：



9.3.1 自由基的电子构型

烷基自由基中心碳原子的构型，可能是 sp^2 杂化的平面构型或 sp^3 杂化的棱锥构型，或介于

其间，构型之间能垒并不大，必须具体分析。



与饱和碳原子相连时，自由基的电子构象为 sp^3 杂化或 sp^2 杂化，与不饱和碳原子相连时，自由基的电子构象为 sp^2 杂化，其中甲基自由基是 sp^3 杂化构型，伯、仲烷基自由基接近 sp^2，叔烷基自由基接近 sp^3，处于共轭体系的自由基，由于电子离域要求，中心碳原子为 sp^2 杂化。三苯基甲基自由基为螺旋桨构型。

自由基的稳定性顺序为：苄基，烯丙基＞三级碳＞二级碳＞一级碳＞甲基＞芳基。自由基中心碳原子与 π 键共轭，可分散自由基电子，使自由基稳定。自由基稳定性关系有：



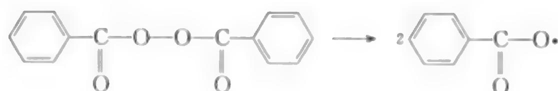
9.3.2 自由基的产生

自由基来源有多种不同途径，较为重要的有热均裂、光解和氧化还原，高能辐射也可产生自由基。

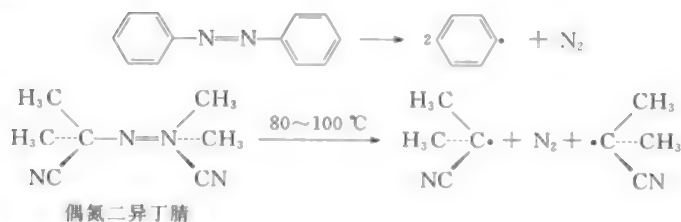
1. 共价键受热均裂

在加热的情况下，共价键在气相或非极性溶剂中均裂，产生自由基。在实际应用中，共价键解离能较低，不需很高的温度即可均裂。

偶氮化合物分子中含有较弱键，易均裂产生自由基。过氧化物同样也常用作自由基引发剂。过氧化物分解：



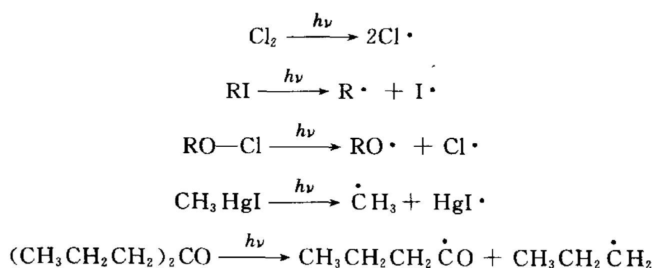
偶氮化合物分解：



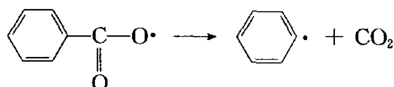
2. 共价键光分解

分子受到一定波长范围的光照射后被活化，可分解产生自由基。卤代烃，特别是碘代烷，无

论气、液相被光照均分解成自由基。光解是特定能量的转移，具有一定的专一性，副反应少。例如：

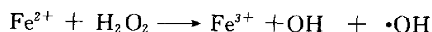


3. 自由基再分解



4. 氧化还原

分子的电子自旋成对，如果得到或失去电子，就可能产生自由基。



9.3.3 自由基的检测

自由基可以产生电子自旋共振谱，由此可以检测自由基，并确定其浓度。采用自旋捕捉技术，电子自旋共振谱(ESR)可检测出 10^{-9} mol·L^{-1}低浓度的自由基。自旋捕捉技术可以检测和识别短暂存在的自由基。将一不饱和的抗磁性化合物——自旋捕捉剂(spin trap)加入反应体系，与活泼自由基反应，生成相对稳定的自旋化合物。目前应用得较多的捕捉剂是亚硝基化合物和硝酮化合物。

另一种是化学诱导动态核极化作用(chemically induced dynanic nuclear polarization, CIDNP)，单电子在磁场中引起极化作用，反映在 NMR 图谱中，会出现负峰。

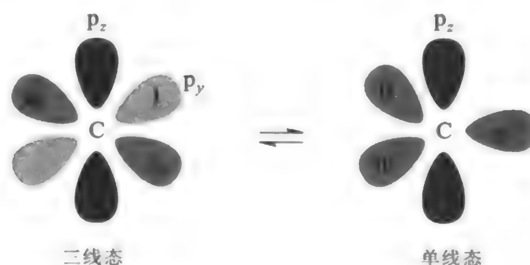
9.4 双自由基

9.4.1 卡宾(carbene)

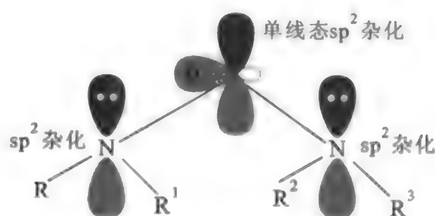
卡宾又称碳宾、碳烯，是 CH_2：及其衍生物的总称。

1. 卡宾的电子构象

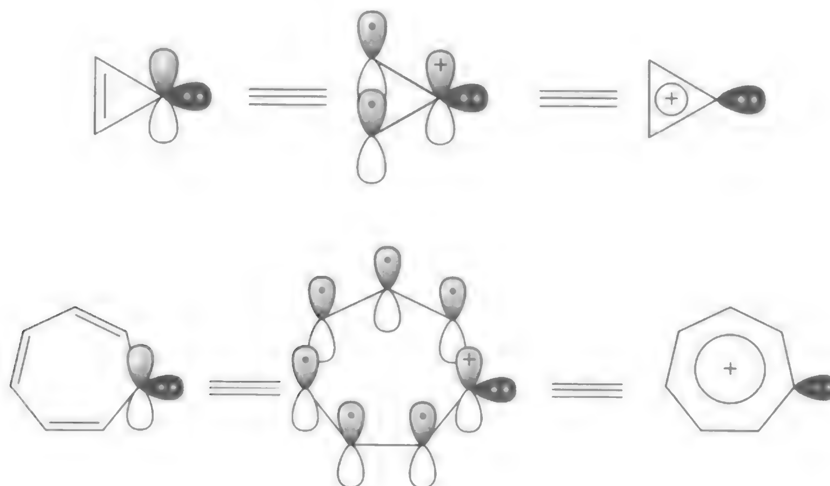
最简单的卡宾是亚甲基: CH_2，它以单线态和三线态存在。单线态卡宾拥有一对孤对电子和一个空轨道，既有亲电性又有亲核性。三线态卡宾有两个单电子，表现出双自由基的活泼性。



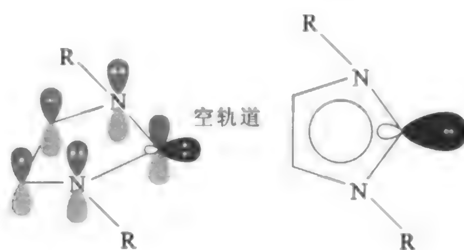
卡宾属于缺电子体系，给电子基团可以起到稳定卡宾的作用。根据 Hund 规则，三线态比单线态稳定，如亚甲基的三线态比单线态能量低 37.62 $kJ \cdot mol^{-1}$。但当亚甲基上有给电子的基团时，单线态比三线态稳定得多。例如：



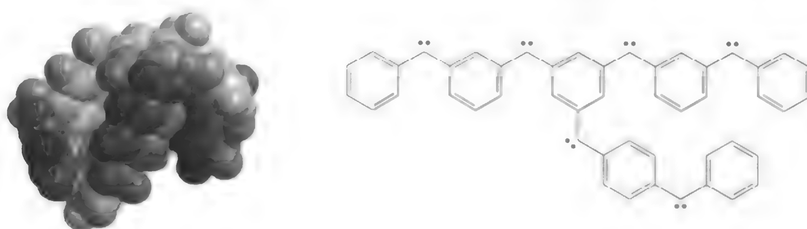
π 电子离域的卡宾是稳定的，如环丙烯卡宾、环庚三烯卡宾等。



根据上面模型，最近已合成了咪唑类卡宾，其结构类似于吡啶，具有很好的稳定性和 σ 配位反应活性。可形成 Ag、Au、Hg、Ni 等 σ 配位化合物，对研究催化剂有重要意义。

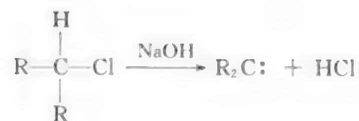


卡宾是缺电子的中性分子，是共轭碱。一个分子中可有多个“卡宾”单元存在，六碳烯是一个极端的例子：

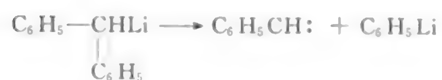


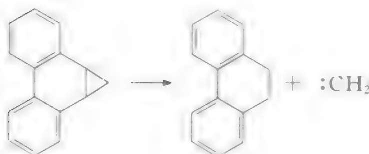
2. 卡宾的产生

(1) α-消除反应









(2) 重氮盐或烯酮分解





常见卡宾的生成方法见表9-4。

表 9-4 常见卡宾的生成方法

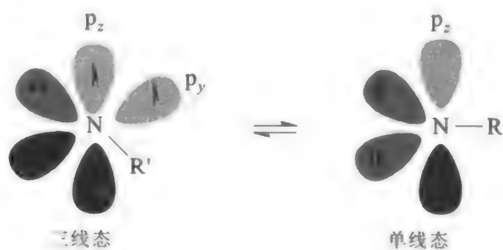
化合物原体	生成的条件	产　　物
$R_2C{=}N{=}N$ 重氮烷烃	光，热，金属催化	$R_2C\colon + N_2$
$R_2C{=}N{-}NSO_2Ar$ 磺酰肼盐	光，热，金属催化	$R_2C\colon + N_2 + RSO_2$
二氮杂环丙烯	光	$R_2C\colon + N_2$
环氧乙烷	热	$R_2C\colon + R_2CO$
R_2CHX 卤代烃	碱	$R_2C\colon + x^-$
R_2CHgXR' 烷基卤化汞	热	$R_2C\colon + R'HgX$

9.4.2 乃春(nitrene)

乃春又称氮宾或氮烯，与卡宾类似，是中性的一价氮的活性中间体。

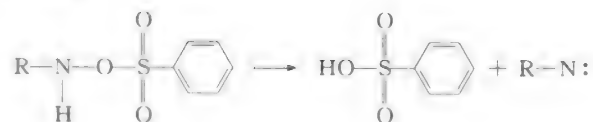
1. 乃春的电子构型

乃春以三线态和单线态存在：

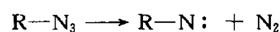


2. 乃春的生成

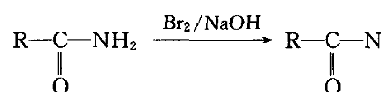
(1) 羟胺磺酸酯分解反应



(2) 叠氮化合物脱去 N_2



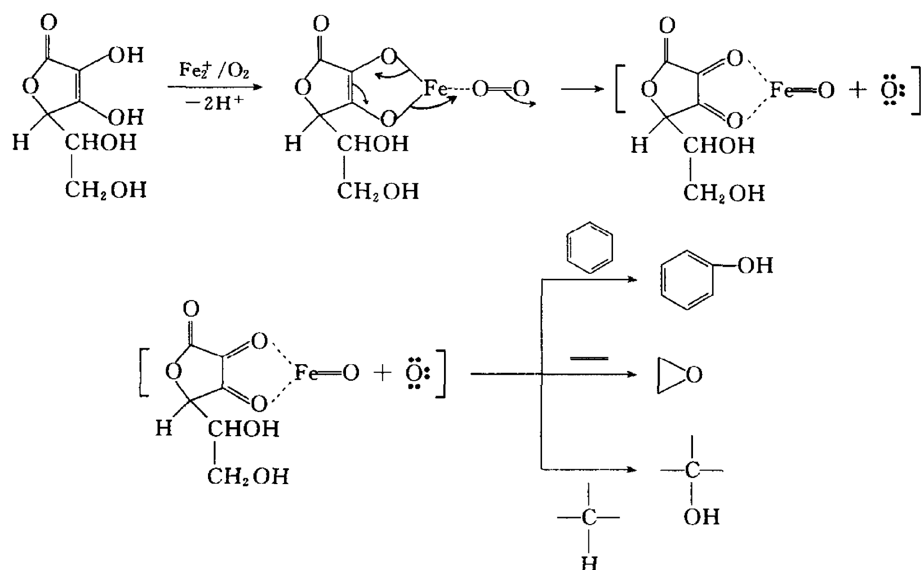
(3) 酰胺降解



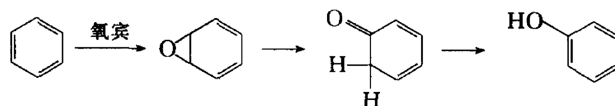
9.4.3 氧宾

氧宾即氧原子,周围有6个电子,其中有两个成单电子,结构与卡宾和乃春的三线态相似。

人体内的羟化酶可将分子氧转化成氧宾,这已由抗坏血酸、亚铁离子、分子氧组成的模型体系所证实:



芳香环的羟基化也可能先生成芳香环氧化物,然后再在分子内转移氢而生成酚:

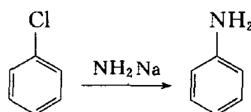


9.5 苯 炔

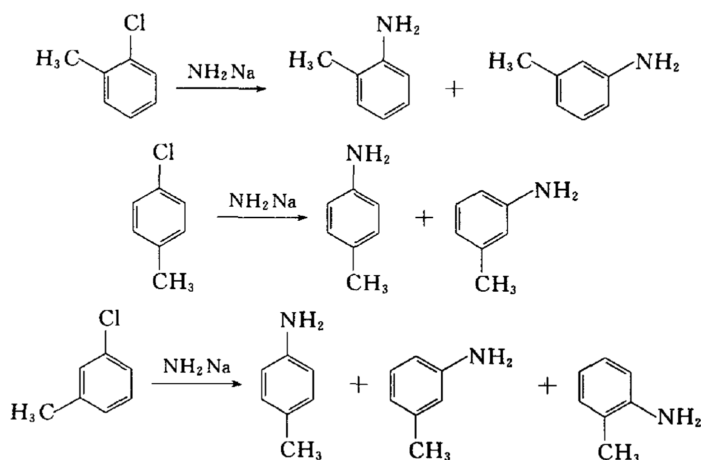
9.5.1 苯炔的结构

苯炔(benzyne)也叫去氢苯(dehydrobenzene),是苯环上发生亲核取代反应的重要中间体。

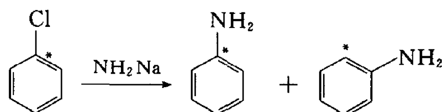
芳环上容易进行亲电取代反应，进行亲核取代反应是比较困难的。在强烈的条件下，如卤苯在氨基钠存在下加热，则氨解而转变为芳胺。



2－氯甲苯氨解可得到2－甲苯胺和3－甲苯胺；4－氯甲苯氨解得到的是4－甲苯胺和3－甲苯胺；而3－氯甲苯氨解则得到邻、间、对三种甲苯胺的混合物。这些实验事实说明反应是按先消除后加成历程进行的。

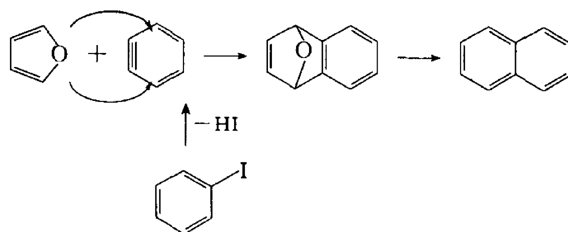


利用C*示踪原子的方法可以证明氯苯的氨解是按先消除后加成历程进行的：

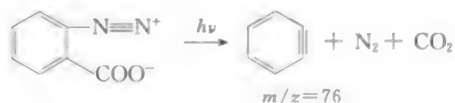


如卤苯中卤原子的邻位如果没有氢时，由于不能消除卤化氢而生成苯炔，卤苯的氨解反应不能发生。例如，2,6－二甲基溴苯、2,4,6－三甲基氯苯即使在液氨中也不与氨基钠进行反应。这进一步证明氨解反应过程中生成活性中间体苯炔是必须的，没有生成苯炔的条件，反应就不能发生。

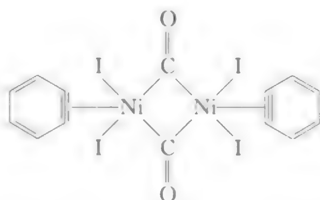
苯炔的存在还可以通过活性中间体捕集的方法得到证实，这对苯炔的生成和存在也提供了有力的证据。例如，在碘苯与氨基钠的反应中，加入呋喃或环己二烯等活泼的双烯体，则与捕集分子形成加合产物，证明碘苯的氨解不是简单的亲核取代反应，而是消除后再加成的苯炔历程，苯炔中间体确实是存在的。



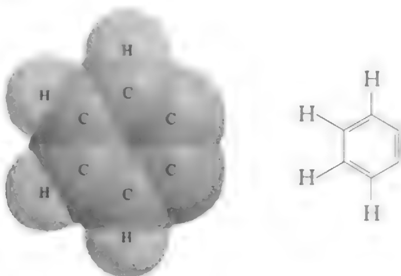
通过近代物理方法的测定，邻氮基苯甲酸的重氮盐光解后，在极短时间内，经 MS 分析，其质荷比为 76，证明了苯炔的存在。



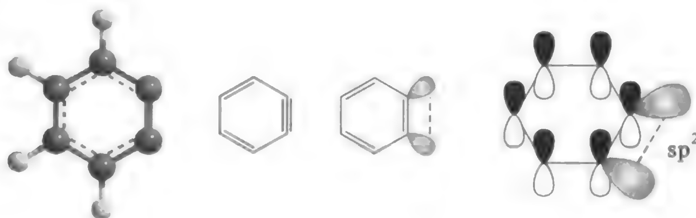
另外，苯炔与某些化合物生成稳定的配合物已被分离出来。例如：



从上面讨论的实验结果看，苯炔是对称的，相当于从苯的相邻两个碳原子上各消除一个 H，形成一个内三键相连的化合物，其构造式如下：



苯炔中的三键与乙炔不同，这里的三键碳原子不是 sp 杂化，而是 sp^2 杂化状态，新键的形成基本不影响苯环中离域体系，苯环的稳定性保持不变。新的键是由两个 sp^2 杂化轨道在环平面侧面重叠而形成很弱的 π 键，因此非常活泼，很不稳定。这样的结构与苯炔高度的化学活性是一致的，也是经物理方法所证实的。

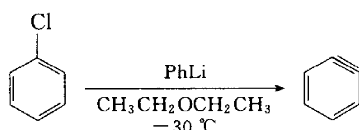


9.5.2　苯炔的生成

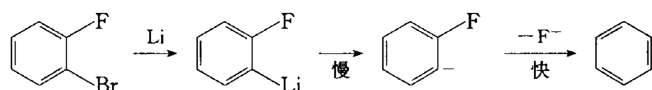
苯炔的生成主要从苯环中相邻两个碳原子上同步或分步消去两个基团产生的，苯炔产生的方法主要有以下几种：

1. 芳香卤代物与强碱作用

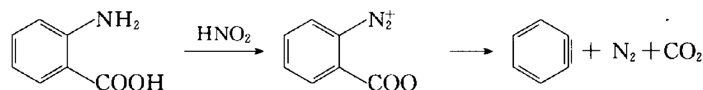
芳香卤代物与强碱作用，通过 β-消除反应而生成芳炔。在 −30 ℃和苯基锂存在下，于乙醚中可以得到很好的产率；也可以使用 DMSO 的叔丁基钾、二苯醚中的 KOH 等。卤素不同，生成苯炔的难易也不同，氟化物较易生成苯炔，因为氟的电负性大，使邻位碳上的氢有较大的酸性，有利于作为质子离去。



2. 邻二卤代烃脱卤素

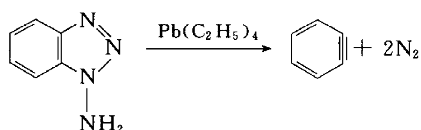


3. 邻重氮基羧酸脱去中性分子

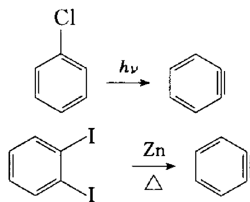


4. 环状化合物分解

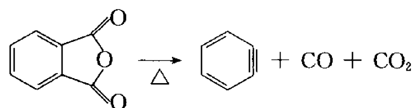
用四乙基铅氧化 1-氨基苯并三唑生成苯炔：

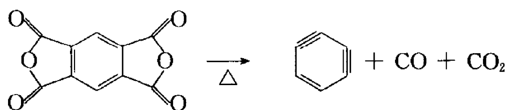


5. 卤代烃光解或加热



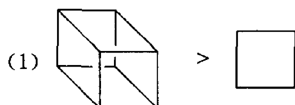
6. 邻苯二甲酸酐热解

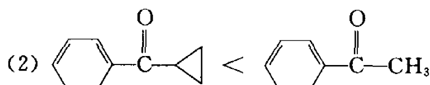




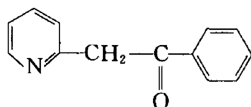
思考题

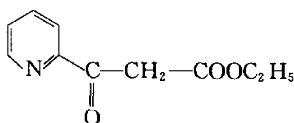
1. 解释下列酸性顺序。

(1) 

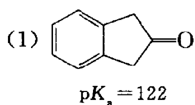
(2) 

2. 解释下列物质烯醇式稳定的原因。

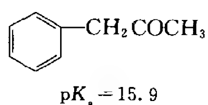




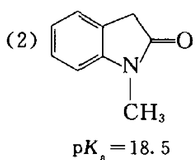
3. 解释下列物质酸性增强的原因。

(1) 

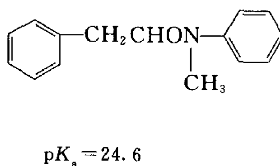
pK_a=122



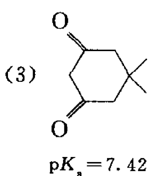
pK_a=15.9

(2) 

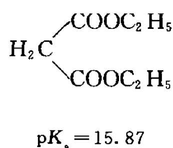
pK_a=18.5



pK_a=24.6

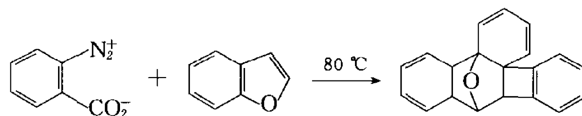
(3) 

pK_a=7.42



pK_a=15.87

4. 提出反应历程

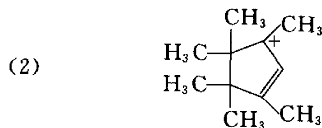


Ref: Anthony I J, Wege D. Aust J Chem. 1984,37:1283.

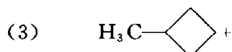
5. 提出下列物质变成更稳定离子的途径。

(1) 

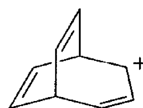
Yano K. J Org Chem. 1975,40:414.

(2) 

Deno N C, Friedman N, Hodge J D, Houser J J. J Am Chem Soc. 1963,85:2995.

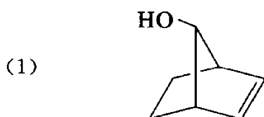
(3) 

Lillien I, handloser L. J Am Chem Soc. 1971, 93: 1682.

(4) 

Barborak J C, Schleyer P v R J Am Chem Soc. 1970, 92: 3184. Ahlberg P, Engdahi C, Jonsall G. J Am Chem Soc. 1981, 103: 1583

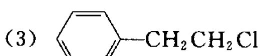
6. 预计下列物质在超酸中的离子形式。

(1) 

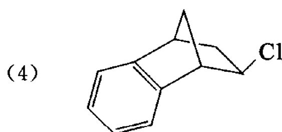
Brookhart M, Diaz A, Winstein S. J Am Chem Soc. 1966, 88: 3135.

(2) 

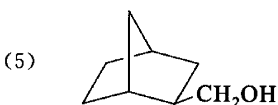
Olah G, Bollinger J M, Cupas C A, Lukas J. J Am Chem Soc. 1967, 89: 2692.

(3) 

Olah G, Perter R D. J Am Chem Soc. 1970, 92: 7627.

(4) 

Olah G, Liang G. J Am Chem. Soc. 1975, 97: 2236.

(5) 

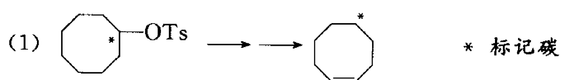
Olah G, Liang G. J Am Chem Soc. 1971, 93: 6873.

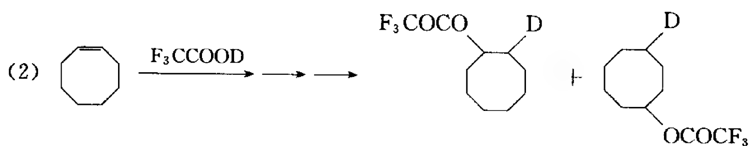
(6) 

Olah G, Liang G. J Am Chem, Soc. 1971, 93: 6873.

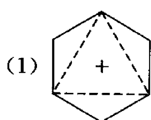
习　题

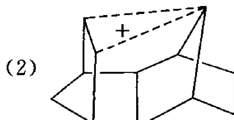
1. 描述下列转化的反应过程。

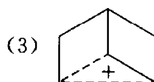




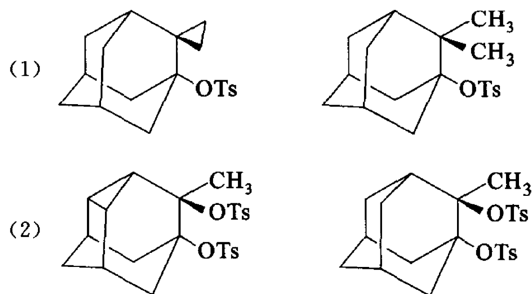
2. 写出下列非经典碳正离子的前提化合物。

(1) 

(2) 

(3) 

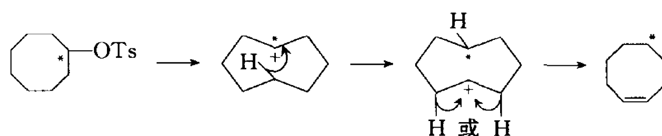
3. 比较下列物质在乙酸中溶剂解的反应速率。



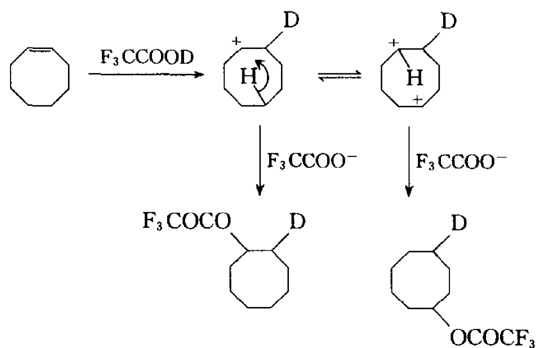
习题参考答案

1. 解：

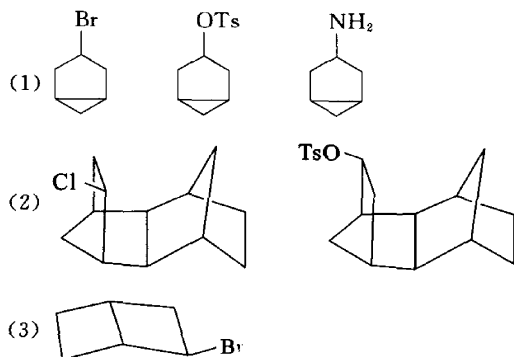
(1) 这是一个正离子远程重排。



(2) 这也是一个正离子远程重排。



2. 解：



3. 解：

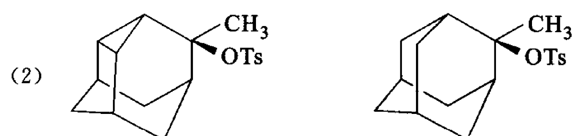
(1)



反应速率 1 300

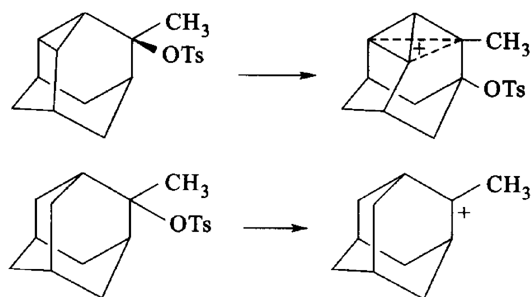
由于环丙基的空间影响使前者比后者慢 300 倍。（参考：Carey F A. Advanced Organic Chemistry. 4-th. Ed, 2000：286）

(2)



反应速率 10^5 1

形成碳正离子的稳定性不同，前者是非经典的正离子，能量低。



第 10 章　亲电加成反应

碳－碳重键的加成反应有四种途径：亲电加成、亲核加成、自由基加成和环加成。其中前三种加成反应是两步过程，首先是亲电试剂、亲核试剂或自由基进攻重键碳原子，分别生成碳正离子、碳负离子或自由基中间体，再分别与负的、正的或自由基中间体反应，完成整个加成过程。环加成则是试剂同时进攻两个重键碳原子，是一步完成的协同反应。

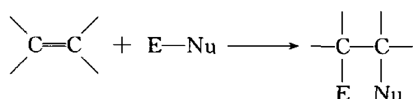
10.1　碳－碳双键的亲电加成反应

碳－碳双键包含 σ 键和 π 键。π 电子受原子核的束缚力较小，比 σ 电子容易极化。由于 π 电子屏蔽着碳原子，不利于亲核试剂的进攻，相反，却有利于亲电试剂的进攻。碳－碳双键特征的反应是由缺电子试剂 E^+ 和 $R^\cdot$（自由基）所引起的加成反应，由缺电子试剂 E^+ 的进攻而发生的加成反应叫亲电加成。自由基虽然也可看成是缺电子试剂，但因它“寻找”另一个电子与之配对形成共价键时，要求 C═C 键均裂，因此，由自由基进攻而发生的加成反应叫自由基加成反应。

10.1.1　亲电加成反应的历程

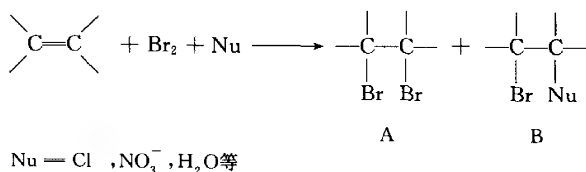
1. 反应分步进行

烯烃的亲电加成反应可用通式表示如下：



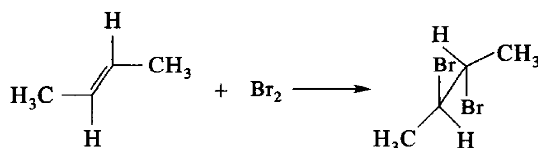
此反应的历程有两种可能：一种是试剂的两部分 E^+ 和 Nu^- 同时分别加到两个双键碳原子上，即反应按一步历程进行；另一种，首先是 E^+ 加到双键的一个碳原子上，然后 Nu^- 加到双键的另一个碳原子上，即反应按两步历程进行。实验结果表明，反应是分步进行的。最主要的实验根据可从以下几方面来说明。

首先，烯烃与溴的加成反应，若在反应体系中加入其他亲核试剂（如 Cl^-、NO_3^- 或溶剂 H_2O 等），除生成预料的 1,2－二溴化物 A 外，还有“混杂”加成物 B 生成：



这些事实说明，反应不是一步而是按两步历程进行的。

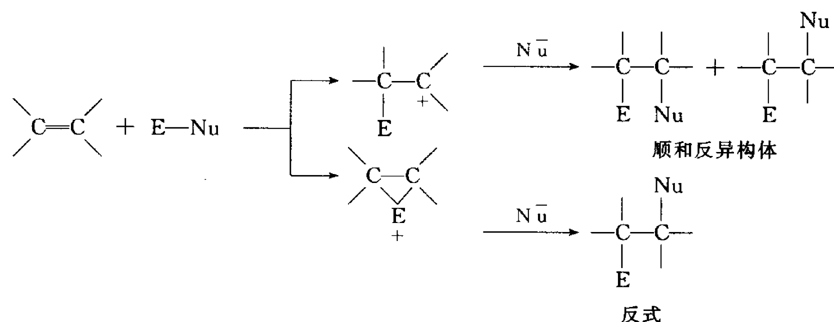
第二，简单的链状烯烃与溴等一些亲电试剂加成时，多数具有立体选择性。例如，烯烃与溴的加成是反式加成：



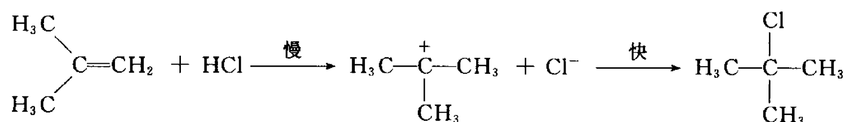
这一结果也说明反应不是一步历程，因为 Br_2 分子中的两个 Br 原子相距非常近，不可能同时从 C═C 双键所在平面的两侧加到双键的两个碳原子上，即不可能通过一步完成反式加成。

2. 双分子历程

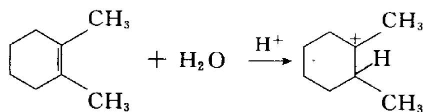
动力学的研究表明，不同的亲电试剂与烯烃的加成表现出两种不同的反应级数，一种是二级反应，另一种是三级反应。双分子的亲电加成反应动力学上表现为二级反应，可用 Ad_E2 表示。这一类反应历程还可分为两种情况，即生成碳正离子中间体和环状鎓离子中间体两种历程：

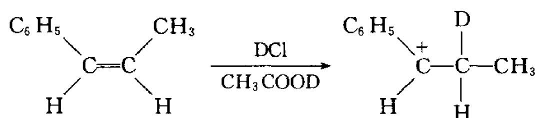


(1) 碳正离子历程　异丁烯与氯化氢的水溶液作用，对烯烃和 HCl 各为一级。H^+ 加到双键碳原子上形成 C—Hσ 键是速率控制步骤，生成的碳正离子中间体与亲核试剂 Cl^- 反应很快生成产物：

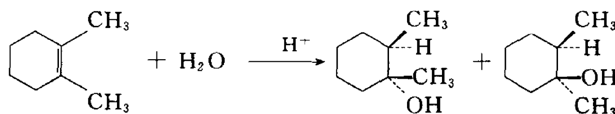


烯烃与亲电试剂加成时，若生成的碳正离子中间体的正电荷能够在碳骨架中发生离域，则有利于按碳正离子历程进行。例如，顺-1,2-二甲基环己烯的水合反应，生成一个叔碳正离子中间体；顺-1-苯基丙烯与 DCl 的加成反应，生成一个苄基碳正离子中间体。由于这两种碳正离子中间体都比较稳定而容易生成，它们都属于经过碳正离子中间体的 Ad_E2 历程：

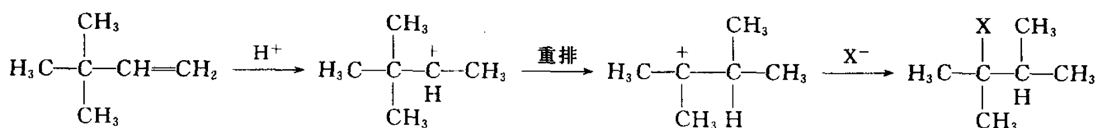




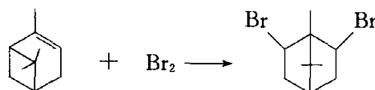
按这种历程进行的加成反应，通常不具有立体选择性。正性部分是 H^+，D^+ 或 Cl^+ 的一般按此历程进行。例如，顺-1,2-二甲基环己烯的酸性水合反应，生成大约等量的顺式和反式异构体。



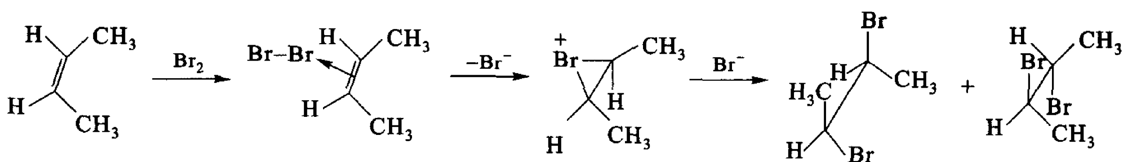
某些烯烃的加成反应，除得到正常产物外，还得到重排产物，这可以作为经过碳正离子中间体历程的证据之一。例如，3,3-二甲基-1-丁烯与卤化氢的加成得到2,3-二甲基-2-卤丁烷，这是由于发生了碳正离子重排反应的结果。



又如，α-蒎烯与溴加成可以得到二溴菠烷。

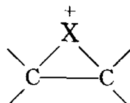


(2) 鎓型离子历程　烯烃与溴的加成反应首先生成 π 络合物，然后 Br^+ 对 π 键进行亲电加成生成三元环状正离子中间体——溴鎓离子，最后 Br^- 从体积较大的溴鎓离子的反面进攻原双键的碳原子，生成1,2-二溴化物。例如：

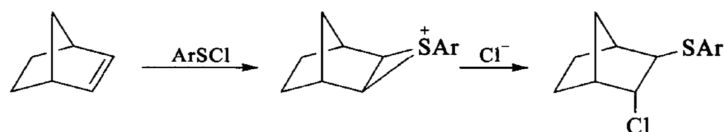


溴鎓离子具有8电子层结构，而碳正离子只有6个电子，溴鎓离子比碳正离子稳定。近代理论计算结果指出，溴鎓离子比相应的碳正离子中间体在能量上约低 40 kJ·mol^{-1}。

对于亲电试剂如 Br_2、I_2，它们与大多数烯烃加成时可形成鎓型离子中间体。

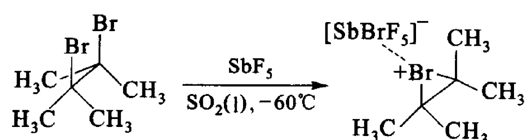


其他一些亲电试剂，如异氰酸碘(INCO)、叠氮化碘(IN_3)、烷和芳基硫基氯(RSCl、ArSCl)，以及在水或醇存在下的汞盐(如 $Hg(OCOCH_3)_2$)等对烯烃的加成，按相似历程进行。例如：

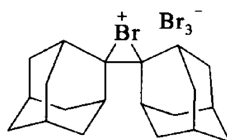


在 Ad_E2 反应中，形成鎓型离子中间体已被一些实验事实所支持，如立体化学、动力学和热力学数据。

近年来，利用核磁共振谱在超强酸介质中已经检测出鎓型离子的存在。例如，在 -60 ℃，于液体 SO_2 中，2，3-二甲基-2，3-二溴丁烷与 SbF_5 反应，导致离子对的生成。从核磁共振谱上所观察到的信号表明，12 个氢原子是等同的，说明了溴鎓离子的存在：

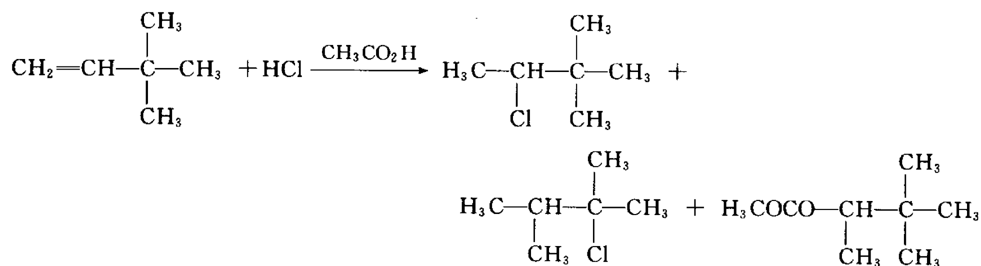


下列溴鎓离子作为三溴盐已被分离出来。由于它不能被亲核试剂从背面进攻，所以这个溴鎓离子是稳定的。



通过加成反应的立体化学关系，也可以说明鎓型离子的存在。因为形成鎓型离子以后，亲核试剂需要从背面进攻，加成的产物是反式加成的结果。但要注意，并不是所有的反式加成产物都是由于通过鎓型离子中间体形成的。

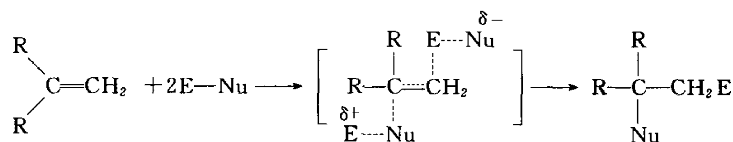
值得注意的是，在 Ad_E2 反应中，除得到正常的加成产物外，尚可进行如重排反应、溶剂参与(如果溶剂是亲核的)反应和消除(失去质子)反应。例如：



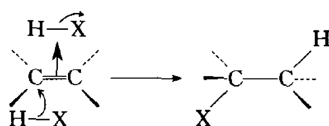
3. 三分子历程

动力学测定结果表明，该类反应对烯烃是一级反应，对亲电试剂来说，与试剂的浓度、溶剂的极性以及温度有关。随着亲电试剂浓度的增加，反应可能会由动力学二级反应转化为三级反应。在这种情况下，两个亲电试剂 E—Nu 分子分别与烯烃起反应，其中一个 E—Nu 分子先与 C═C

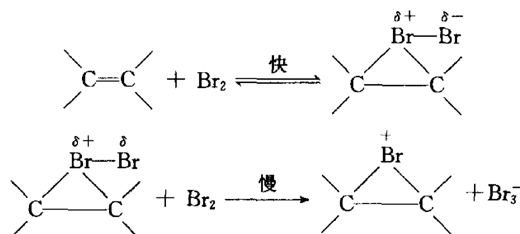
双键形成 π 络合物，具有亲电性。而另一个 E—Nu 分子则表现出亲核性，但总的是以亲电性为主，故把这种反应称为三分子亲电加成反应，以 Ad_E3 表示。



一般说来，烯烃与 HX 的加成按 Ad_E3 历程进行时，由于烯烃与一分子 HX 中的 H^+ 结合的同时，从另一侧又与第二个分子的 HX 或 X^- 结合，故加成的立体化学特征是反式加成：



烯烃与溴的加成反应，正如前面已经指出的，使用低浓度的溴，在水和醇溶剂中进行是二级反应。但用极性小的溶剂或使用高浓度的溴，则在过渡态中第二个溴分子帮助第一个溴分子极化，此反应也是按 Ad_E3 历程进行的。其历程可表示如下：

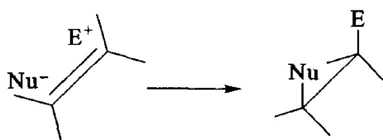


10.1.2 亲电加成反应的立体化学

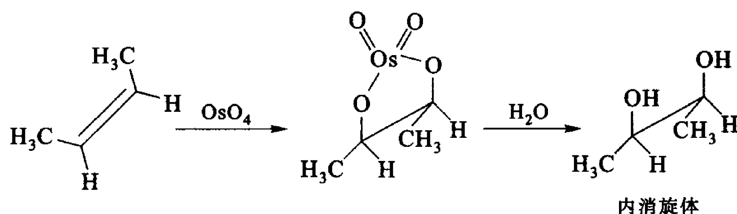
1. 加成的方式

考察在双键上的加成反应历程，最有用的资料是反应的立体化学。双键的两个碳原子和与之直接连接着的四个原子在同一个平面里，因此亲电试剂 E—Nu 与 C═C 双键进行加成时，有三种可能性：

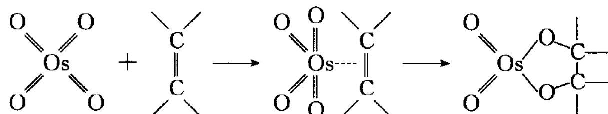
(1) 顺式加成(syn addition) 试剂的两部分 E^+ 和 Nu 可以从反应物的同侧加到双键上，这种情况下，加成是立体专一性的顺式加成：



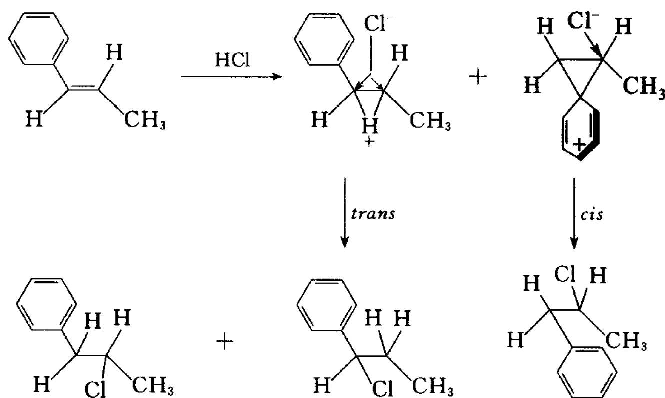
例如，顺-2-丁烯与四氧化锇加成生成顺式环状锇酸酯，后者水解发生 Os—O 键断裂产生内消旋 1,2-二醇，具有顺式立体选择性：



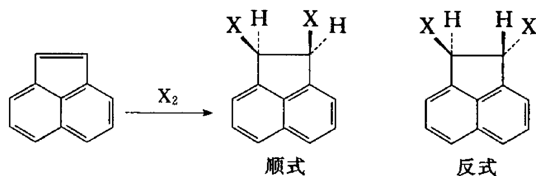
反应开始是烯烃的 p 轨道与锇的空 d 轨道生成配合物，然后发生顺式亲电加成反应，两个氧原子加到烯烃的双键碳原子上，生成 C—O 键。



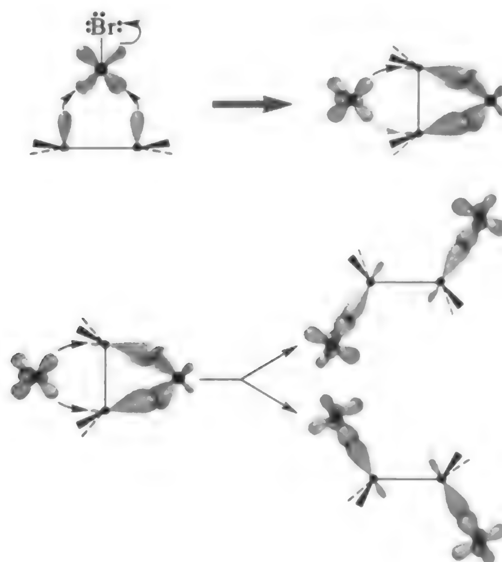
反式 1-苯基-1-丙烯与 HCl 的加成也主要是顺式加成，这是因为形成的 H 鎓离子不如苯鎓离子稳定。



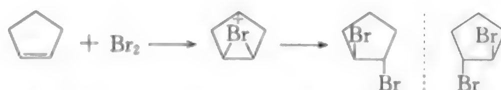
卤素与苊的加成，在加氯时，仅约有 30% 的顺式加成物被分离出来，其中没有反式加成物。



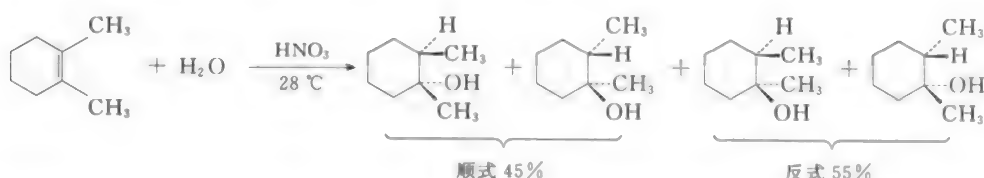
(2) 反式加成(anti addition) 当试剂的两部分从烯烃的异侧加到双键碳原子上时，反应是立体专一性的反式加成：



例如，溴对环戊烯的加成，经环状溴鎓离子中间体生成反-1,2-二溴环戊烷，即加成具有反式立体选择性。



（3）其他　对于某些加成反应则只有很小的立体选择性，例如，(*Z*)-1,2-二甲基环己烯的酸性水合反应，生成大约等量的顺和反-1,2-二甲基环己醇：



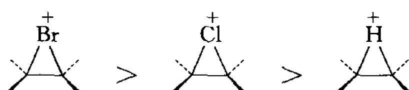
烯烃加成的立体选择性是可变的，它与试剂的性质、烯烃的结构和反应条件等因素有关。

2. 亲电试剂的影响

烯烃与不同亲电试剂加成时，其立体选择性不同。例如，反-1-苯基丙烯分别与 HBr、Cl_2 和 Br_2 进行加成，所得反式加成物分别为 12%、33%和 88%。这是由环状鎓离子的相对稳定性所决定的。

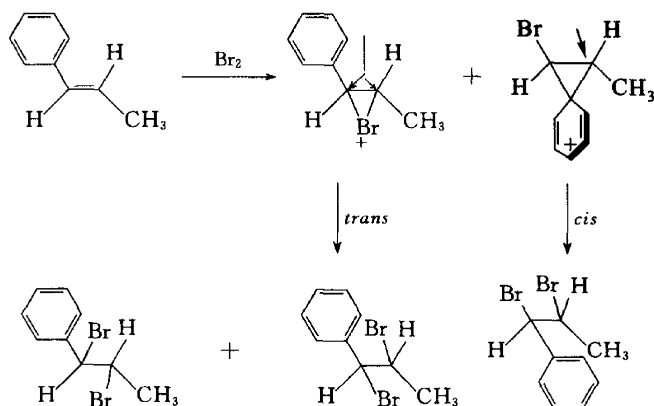
在这一反应中，可以形成苯鎓离子和卤鎓离子，氢一般很难形成鎓离子。鎓离子越稳定，反应过程中生成鎓离子中间体越容易，试剂的亲核部分从鎓离子的背面进攻形成加成物。从苯鎓离子前面进攻形成的加成物是顺式的；从卤鎓离子背面进攻形成的加成物是反式的。

由于氯的原子半径小于溴的原子半径，形成氯鎓离子中间体比形成溴鎓离子中间体要难。当亲电试剂是质子时，不易形成环状鎓离子中间体。

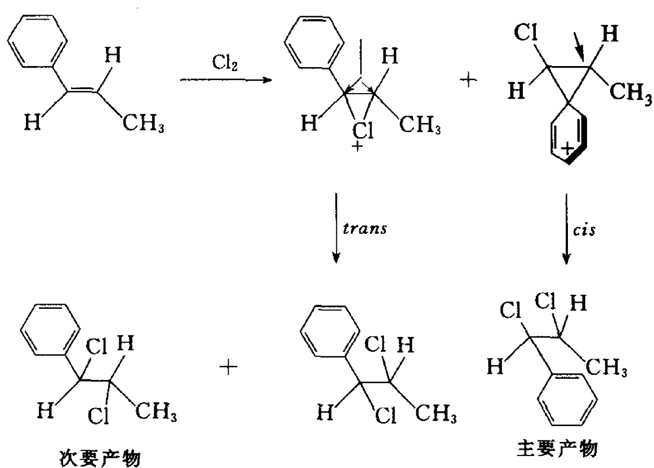


下面是烯烃与一些亲电试剂进行加成反应时产物的情况。

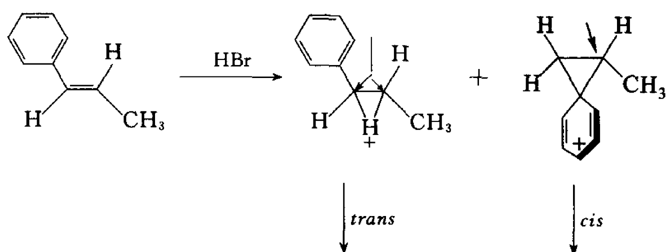
(1) 烯烃与 Br_2 的加成反应

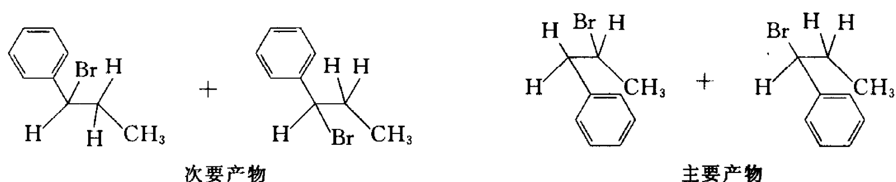


(2) 烯烃与 Cl_2 的加成反应

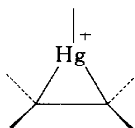


(3) 烯烃与 HBr 的加成反应

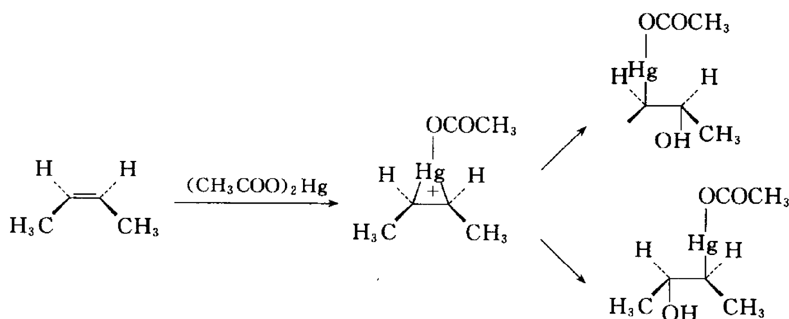




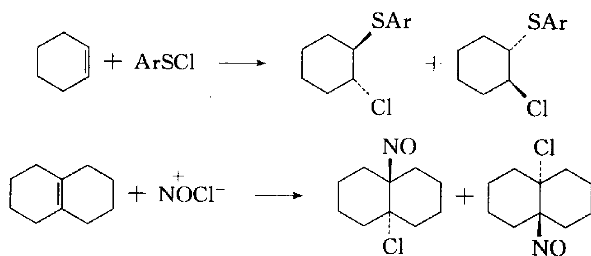
（4）烯烃的羟汞化反应 羟汞化反应一般具有立体选择性，大多数无环和单环烯烃的羟汞化反应是反式加成过程。与溴化反应相似，羟汞化反应也生成了桥状汞鎓离子中间体：



亲核试剂从汞鎓离子的背面进攻，故生成反式加成物。例如，烯烃与乙酸汞的水溶液反应，首先生成汞鎓离子中间体，然后水从汞鎓离子的背面进攻原双键碳原子之一生成加成物。



（5）烯烃与 ArSCl 和亚硝酰氯的加成反应 烯烃与芳硫基氯化物（ArSCl）和亚硝酰氯的加成，也发生立体选择性的反式加成。例如：

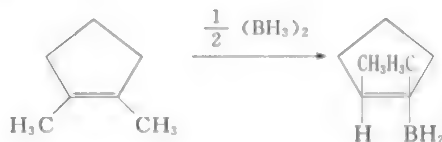


造成这种结果的原因，也是由于生成鎓型离子中间体的缘故：



（6）烯烃的硼氢化反应 对于某些亲电试剂则通常与 C ═C 双键进行顺式加成，其中一个

比较典型的例子是硼氢化反应。例如：



通常认为顺式加成是烯烃的双键碳原子之一将电子转移到硼的空轨道中，硼上的氢将电子转移到双键另一个碳原子上(因氢比硼的电负性大)，经过如图 10-1A 所示的四中心过渡态，最后得到产物。另一种可能的历程是烯烃与硼烷首先生成 π 配合物，如图 10-1B 所示，然后转变成产物。

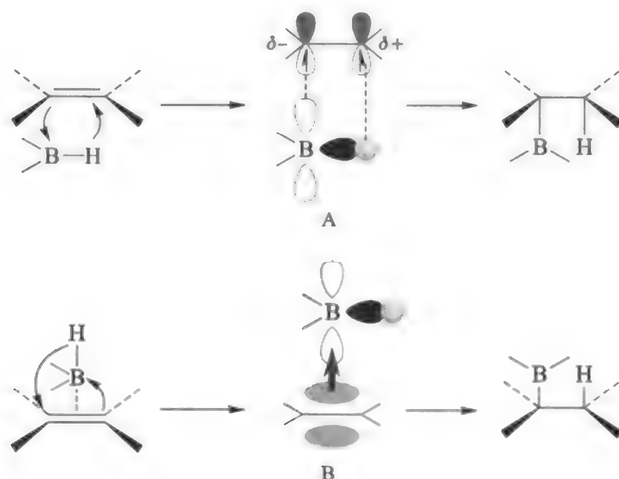
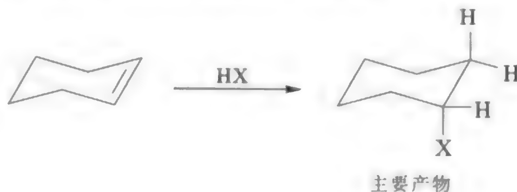


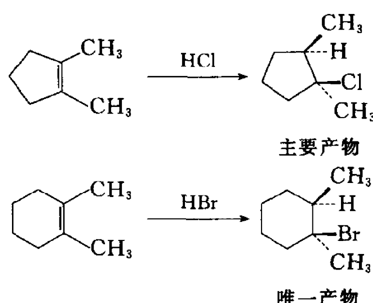
图 10-1 硼氢化反应的过渡态

(7) 烯烃与四氧化锇和高锰酸钾的反应 烯烃与四氧化锇和高锰酸钾的反应也是这两个试剂对烯烃分别发生顺式加成反应，其中包括形成一个顺式环状酯的中间体过程。

3. 反应物的影响

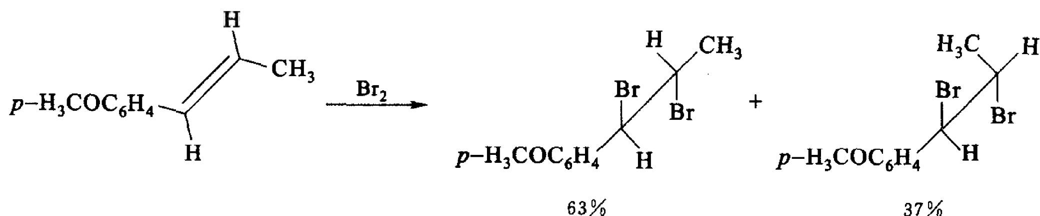
当同一亲电试剂与不同烯烃进行亲电加成反应时，其立体选择性也不相同。C═C 双键与卤化氢加成的立体选择性主要依赖于烯烃的结构。非共轭环状烯烃如环己烯、1,2-二甲基环戊烯、1,2-二甲基环己烯和异丁烯与 HX 的加成反应主要是反式加成：



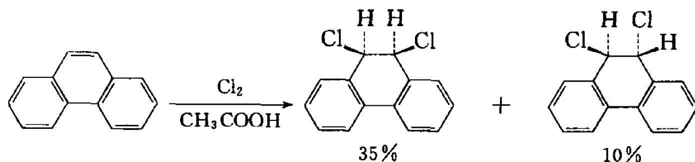


但当双键碳原子之一与一个能稳定生成的碳正离子中间体的基团如苯基共轭时，则立体选择性将发生变化。例如，卤化氢与顺和反-1-苯基丙烯、4-叔丁基-1-苯基环己烯加成时，主要生成顺式加成产物。因为在这些反应中生成了苄基碳正离子，正电荷可以离域在苯环上而得到稳定，故 C—H 键生成的同时，并不很需要另一分子 HX 立刻与之作用生成 C—X 键。另外，碳正离子生成后，与 X^- 可以形成离子对，而质子和卤离子原来就在分子的同侧，这样 X^- 与碳正离子结合形成了顺式加成产物。除上述原因外，最主要的原因是苯基的参与，形成苯鎓离子的比例多于一般的碳正离子，所以主要生成顺式加成产物。

溴与烯烃的加成也有类似现象，即双键碳原子上连有苯基的烯烃与溴加成时，顺式加成产物增多。溴与反-1-苯基丙烯作用，所得反、顺加成物之比为 12∶88。当双键碳原子连接的苯基增多时，由于生成的碳正离子正电荷离域程度加大，反式加成物还要降低。顺二苯乙烯与溴作用，所得反、顺加成物之比为 1∶9。当双键碳原子所连接的苯基上有给电子基时，因能使碳正离子得到稳定，反式加成物也降低。例如：

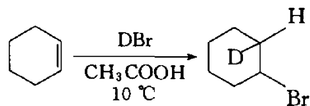


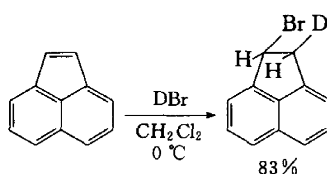
某些芳烃与卤素的加成反应，主要以顺式加成为主。例如：



立体效应对加成的立体化学也起作用。例如，反环辛烯的亲电加成反应，得到反-1,2-二取代环辛烷。反环辛烯优先进行顺式加成是由于八元环中亚甲基的屏蔽作用，使试剂不能从双键的背面接近双键碳原子。

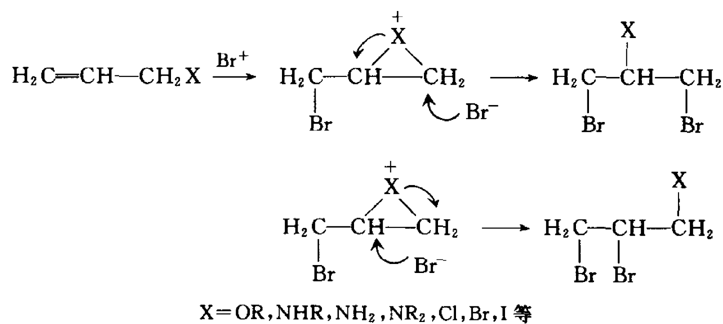
DBr 加成到环己烯上主要是反式加成，而加成到苊嵌戊烯上，主要是顺式方向加成。

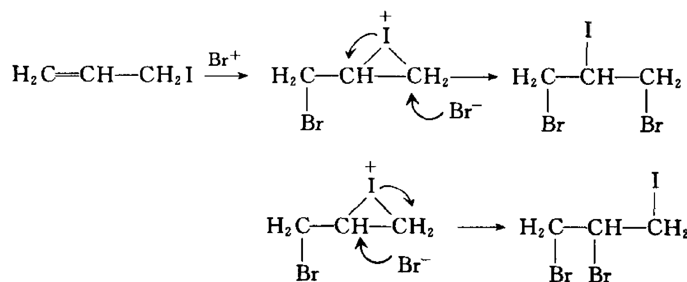


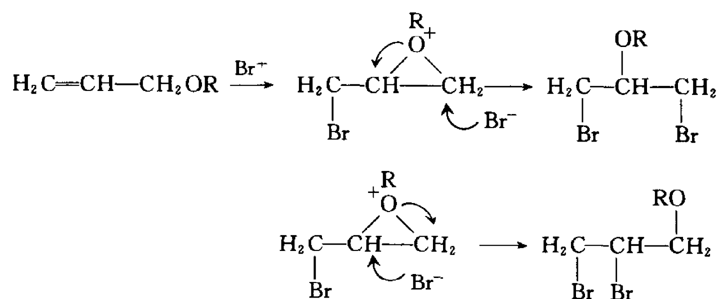


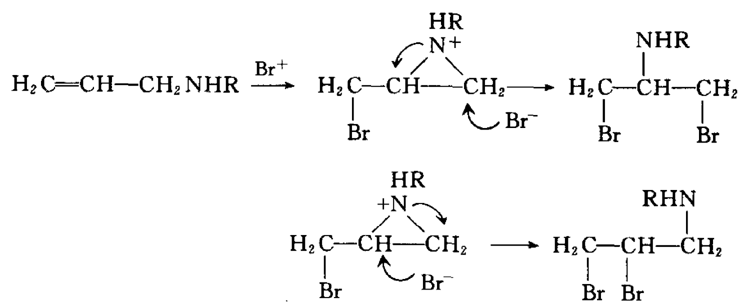
4. 邻基参与

(1) 当双键邻位有孤对电子基团存在时,作为亲核基团会对碳正离子中间体进攻。例如:

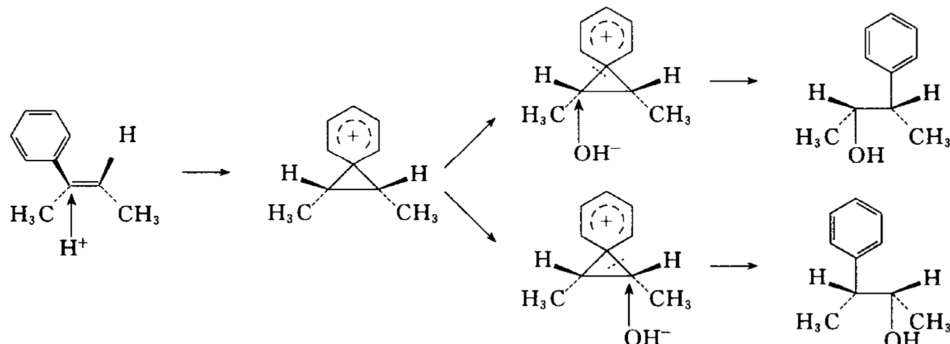




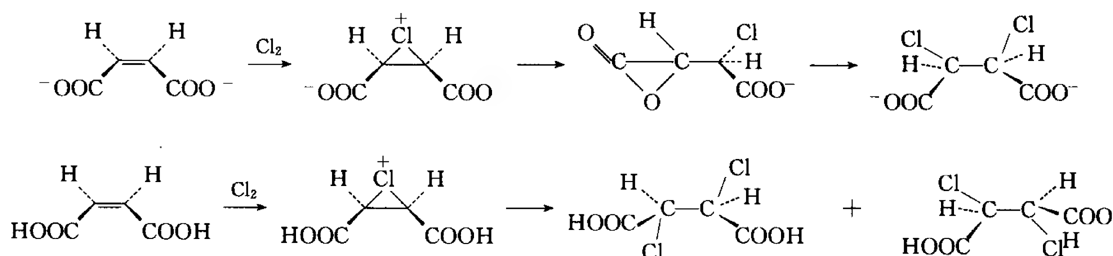




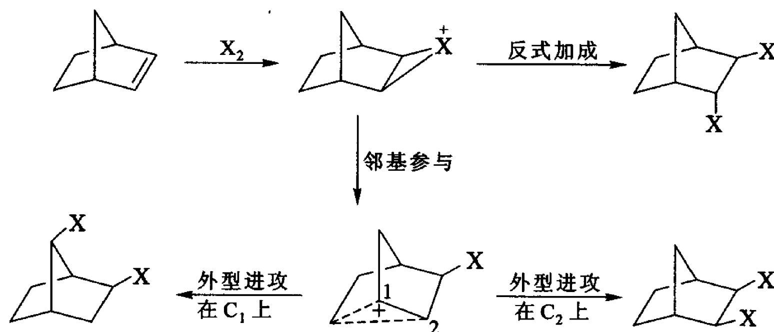
(2) 当邻基为苯环时，也发生邻基参与的反应：



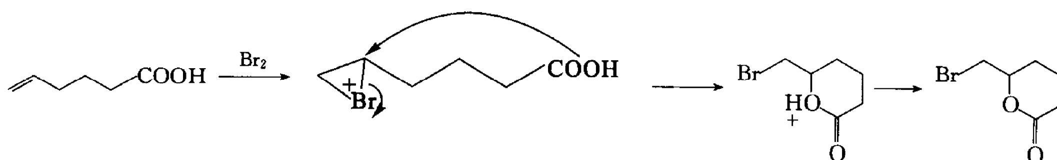
氯与顺丁烯二酸是反式加成，而与顺丁烯二酸钠则是顺式加成。因为氯与顺丁烯二酸钠形成氯鎓离子后，COO^- 参与反应而生成 α－内酯，Cl^- 再进攻原双键碳原子时，必须在环的背面，同时要远离仍然存在的 COO^-，这样 Cl^- 就与原来的氯原子处于同侧进攻原双键碳原子，故生成顺式加成产物。

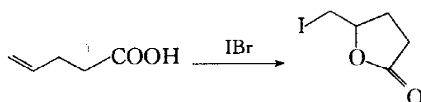


降冰片烯与卤素的加成，除生成预料的反式加成产物外，还生成外型产物等。后者的生成是由于 σ 键参与卤鎓离子开环，同时生成离域的碳正离子（非经典碳正离子），X^- 通过进攻该碳正离子生成了外型产物等。

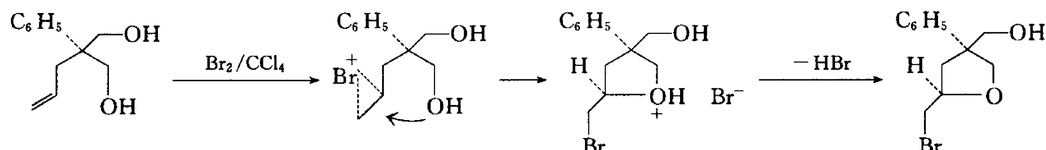


当双键的 γ 或 δ 位有 COOH 时，由于 COOH 的参与，形成五或六元环内酯。





由于羟基的参与，形成五元环醚。



5. 溶剂的影响

更换溶剂也能改变烯烃的亲电加成反应的立体化学。例如，顺-1,2-二苯乙烯与溴在不同溶剂中进行加成时，内消旋和外消旋产物的比例不同，即顺式和反式加成产物的比例不同，如表10-1所示。

表 10-1 溶剂极性对加成立体化学的影响

$$\underset{H\qquad H}{C_6H_5CH{=}CHC_6H_5}\ (顺式) + Br_2 \xrightarrow{溶剂} C_6H_5-\underset{Br}{CH}-\underset{Br}{CH}-C_6H_5$$

溶剂	介电常数 $\varepsilon/(F\cdot m^{-1})$	内消旋产物/外消旋产物
环己烷	2.0	0
CCl_4	2.2	0
$t-C_4H_9OH$	11	0.3
C_6H_5CN	25	0.6
CH_3NO_2	35	0.9

由表10-1可以看出，增加溶剂的极性有利于立体选择性的顺式加成。因为溶剂的极性越大，即介电常数越高，越有利于生成碳正离子中间体，而较稳定的内消旋产物的生成被认为是经过非环状的碳正离子中间体，外消旋混合物（*dl*）则是经过溴鎓离子中间体通过立体选择性的反式加成产生的。

不饱和烃加成的立体选择性，除受上述因素影响外，其他因素如温度的变化也影响着加成反应的立体化学。例如，1,2-二甲基环己烯与氯化氢的加成，在接近室温时是反式加成，而在-78 ℃时则以顺式加成为主。另外，如果在反应过程中，加入与亲电试剂相同的负离子将增加反式加成产物。例如，2-戊烯在乙酸溶液中于25 ℃与氯的反应，在无添加剂时，反式加成物（2,3-二氯戊烷）为52%，加入添加剂如LiCl后，反式加成物为69%。

10.1.3 亲电加成反应的活性

烯烃进行亲电加成反应的速率与烯烃的结构有密切关系，同时也与试剂的亲电性强弱和反应条件等因素有关。

1. 烯烃结构对加成速率的影响

烯烃容易进行亲电加成反应，是由于 C═C 双键间电子云密度较高，易与亲电试剂结合，因此 C═C 双键间的电子云密度越高，则亲电加成反应越容易进行。考察反应的过渡态或活性中间体也得出同样的结论。因为烯烃与亲电试剂的加成，无论中间体是鎓型离子还是碳正离子，都带有正电荷，凡能分散中间体正电荷的取代基，都能使中间体得到稳定，故加速反应的进行，即给电子基能对中间体起稳定作用，降低活化能，而加速反应的进行。如表 10-2 所示。

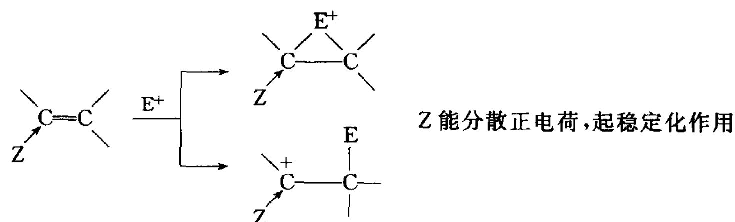
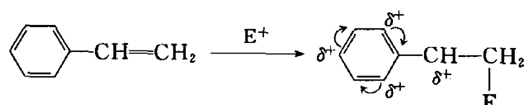


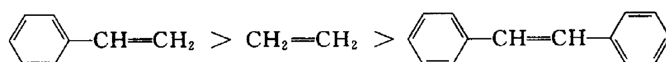
表 10-2 烷基取代乙烯与溴加成的相对速率
（在甲醇的溴化钠中，25 ℃）

烯烃	相对速率	烯烃	相对速率
$H_2C{=}CH_2$	1	$(H_3C)_2C{=}CH_2$	5 400
$H_3C{-}CH{=}CH_2$	61	$(H_3C)_2C{=}CHCH_3$	130 000
反-2-丁烯（H、CH_3 / H_3C、H）	1 700	$(H_3C)_2C{=}C(CH_3)_2$	1 800 000
顺-2-丁烯（H、H / H_3C、CH_3）	2 600		

双键碳原子所连接的取代基依次增多时，其对反应速率的影响并不按比例增加。因取代基逐渐增多时，过渡态的“拥挤”程度增加。另外，双键碳原子上连有苯基时比连有烷基更能加速反应的进行，因苯基能使中间体的正电荷离域程度加大，故所起的稳定化作用也大：



而对称二芳基烯烃中芳基使双键稳定，从而使亲电加成反应活性降低。例如：



与上述情况相反，双键碳原子上连有吸电子基团(如卤素、氰基时，由于吸电子基吸引电子的结果，降低了 C═C 双键间的电子云密度，而不利于亲电试剂的进攻。从过渡态或活性中间体考虑，因吸电子基对中间体起着去稳定化作用，也不利于反应的进行。如表 10-3 所示。

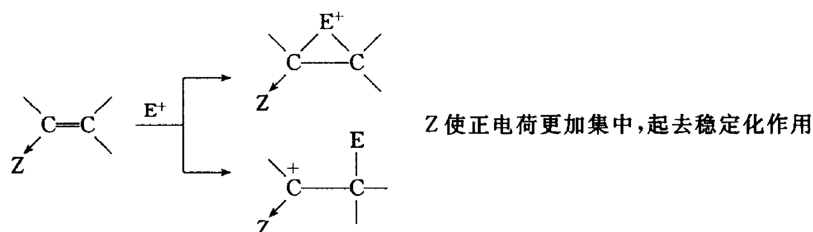
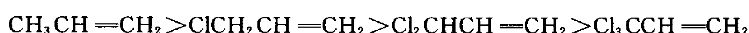


表 10-3 取代乙烯与溴加成的相对速率

(在水中，25 ℃)

在 $RCH═CH_2$ 中的 R	相对速率
CH_3	11.4
CH_2OH	1.7
H	1.0
CH_2CN	1.1×10^{-3}
$CO_2CH_2CH_3$	3×10^{-7}

随着吸电子基团的增多或增强，亲电加成的活性降低。例如，丙烯的 α-氢原子依次被 1 个、2 个和 3 个氯原子取代后，亲电加成的活性依次降低：



$$CH_3CH═CH_2 > ClCH_2CH═CH_2 > Cl_2CHCH═CH_2 > Cl_3CCH═CH_2$$

如果吸电子基较多且较强时，如 $F_2C═CF_2$ 和 $(NC)_2C═C(CN)_2$，则不进行亲电加成，而进行亲核加成。一般说来，在两个双键碳原子上连有 3 个或 4 个强吸电基时，通常进行亲核加成。例如，Cl_2 和 HF 通常是亲电试剂，但事实证明，Cl_2 与 $(NC)_2C═CHCN$ 的加成反应，开始进攻者是 Cl^-；HF 与 $F_2C═CF_2$ 的加成反应，开始进攻者是 F^-，即这两个反应都是亲核加成反应。显然，吸电子基促进亲核加成反应，同时抑制亲电加成反应。因为吸电子基使双键碳原子上的电子云密度降低，同时稳定了碳负离子中间体。

2. 亲电试剂对加成速率的影响

对于一个给定的烯烃，卤化氢的加成速率由快到慢的次序是：



$$HI > HBr > HCl > HF$$

这一次序与其酸性强度次序是一致的，给出质子能力越大，亲电性越强。其中氟化氢对烯烃的加成最难，它除对烯烃起加成作用外，还起着催化聚合作用。在非极性溶剂中，质子无疑是由 HX 提供的，但在极性溶剂特别是含羟基溶剂中，质子很可能是由溶剂的共轭酸提供的。例如，在水中是由 H_3O^+ 提供的质子。

对于一个给定的烯烃，混合卤素如 ICl、BrCl 等的加成速率顺序是：





$$ICl > IBr > I_2$$

$$BrCl > Br_2$$

这些事实与这些分子的异裂难易程度相符。因为在 E－Nu 分子中，如果 Nu 是一个吸引电子能力较强的卤素，则 E 将是一个较强的亲电试剂：



$$E \vdots : Nu \rightleftharpoons E^+ + Nu^-$$

在混合卤素中，原子序数大的原子是偶极的正端，原子序数小的原子，因电负性较大，是偶极的负端。卤素的电负性由大到小的次序是 Cl>Br>I，故混合卤素的反应速率按上述次序。

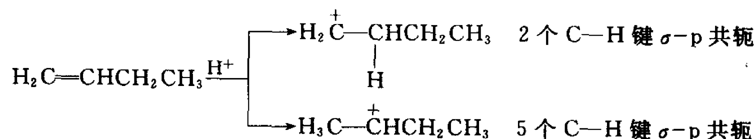
值得注意的是，除上述两种因素影响加成反应的活性外，溶剂的影响也不能忽视。一般说来，在极性较高的溶剂中进行反应时，反应速率较大。

10.1.4 亲电加成反应的定向规律

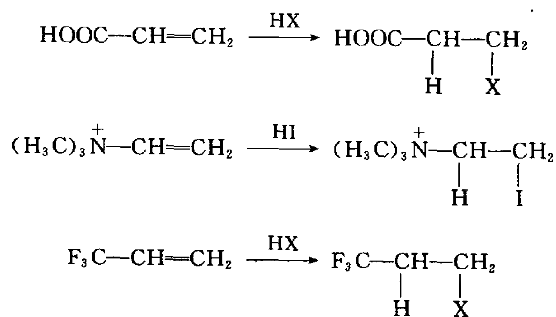
如果烯烃和亲电试剂都是不对称的，如 $CH_3CH{=}CH_2$ 和 HX，加成反应就出现了方向问题，即区域选择性问题。当试剂加到双键上只有一种取向，叫区域专一反应，如果加成反应的一种取向是有利的，但不是唯一的方向，此反应过程是区域选择性。影响区域选择性的主要因素是电子效应和立体效应。

1. 电子效应

基础有机化学中曾经讲过，当不对称烯烃与不对称试剂进行加成反应时，加成的方向是按照 Markovnikov's 规则进行的。这是因为生成的碳正离子中间体受到 σ－p 超共轭的影响而稳定。例如(图 10－2)：



但对含强吸电子基团的烯烃与不对称亲电试剂的加成，从表面上看是反 Markovnikov's 规则的。例如：



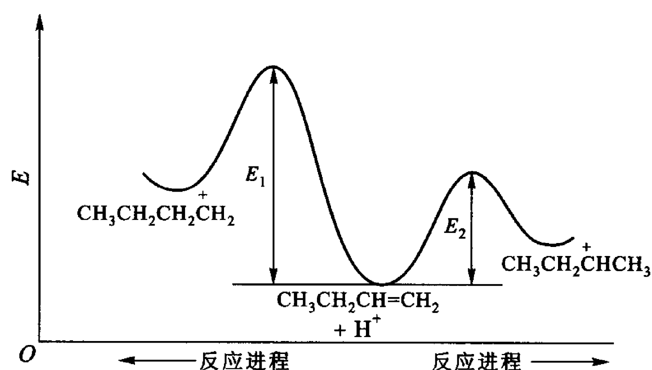
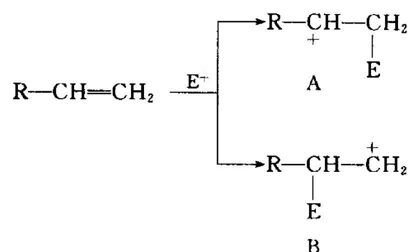


图 10-2 碳正离子中间体的稳定性

通过对亲电加成反应历程的了解，上述事实是不难解释的。不对称烯烃与不对称试剂(如HX)的加成，开始很快生成 π 络合物，而后在反应过程中可能生成两种不同的碳正离子，同时这一步又是反应过程中的速率控制步骤，因此这两种碳正离子的相对稳定性不同就决定了加成的方向：



当 R 是给电子基团时，碳正离子 A 比 B 稳定，反之，R 是吸电子基时，则碳正离子 B 比 A 稳定，因此 R 不同时，加成的方向不同，如表 10-4 和表 10-5 所示。

表 10-4 乙硼烷与取代 2-丁烯的加成反应产物的质量分数

$$H_3CHC{=}CHCH_2Z \xrightarrow{(BH_3)_2} H_3CH_2C{-}\underset{BH_2}{\underset{|}{C}}HCH_2Z + H_3CH\underset{BH_2}{\underset{|}{C}}{-}CH_2CH_2Z$$

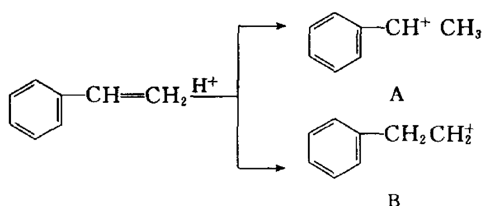
Z	$w_A/\%$	$w_B/\%$
H	50	50
OC_2H_5	84	16
OC_6H_5	86	14
OH	90	10
$OCH_2C_6H_5$	91	9
$OCOCH_3$	95	5
Cl	100	0

表 10-5 3-取代-1-丙烯次氯酸化反应产物的质量分数

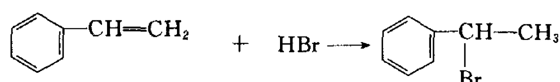
$$H_2C{=}CH{-}CH_2Z \xrightarrow{HOCl} \underset{\text{OH}\quad\text{Cl}}{H_2C{-}CH{-}CH_2Z} + \underset{\text{Cl}\quad\text{OH}}{H_2C{-}CH{-}CH_2Z} + \underset{\text{Cl}\quad\text{Z}\quad\text{OH}}{H_2C{-}CH{-}CH_2}$$

Z	$w_A/\%$	$w_B/\%$	$w_C/\%$
H	9	91	—
OH	30	70	—
Cl	63	30	7
Br	72	28	

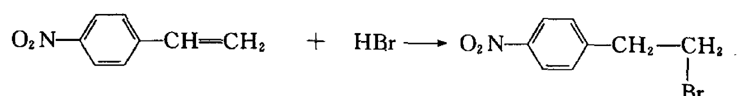
苯乙烯类与卤化氢等不对称试剂加成的方向问题，与上述情况相似，即越稳定的碳正离子越容易生成：



碳正离子A的正电荷可与苯环发生离域，碳正离子B的正电荷则比较集中，故A比B稳定。苯乙烯与卤化氢加成的区域选择性是很强的，只生成α-卤代乙苯。例如：



当苯环上有强的吸电子基时，其区域选择性与吸电子基和双键碳原子直接相连时相似。例如：



随着苯环上所连接的取代基的性质不同，区域选择性将发生变化，如表10-6所示。

表 10-6 对位取代苯乙烯与乙硼烷加成反应产物的质量分数

$$Z{-}C_6H_4{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{(BH_3)_2} Z{-}C_6H_4{-}CH_2{-}\underset{\text{BH}_2}{CH_2} + Z{-}C_6H_4{-}\underset{\text{BH}_2}{CH}{-}CH_3$$

Z	$w_A/\%$	$w_B/\%$
OCH_3	93	7
H	81	19
Cl	73	27
CF_3	66	34

2. 立体效应

在不对称烯烃与不对称试剂的加成反应的定位中，立体效应和电子效应一样也起着重要作用，如表 10−7 所示。

表 10−7 不对称烯烃与某些硼烷加成反应产物的质量分数

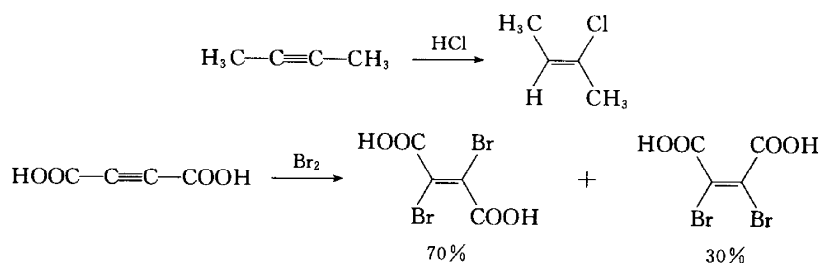
硼烷	A: $H_3CH_2CH_2CH_2CH\overset{1}{C}{=}\overset{2}{C}H_2$		B: $(H_3C)_2\overset{1}{C}{=}\overset{2}{C}HCH_3$		C: $(H_3C)_2HC\overset{1}{C}H{=}\overset{2}{C}HCH_3$	
	$w_{A_1}/\%$	$w_{A_2}/\%$	$w_{B_1}/\%$	$w_{B_2}/\%$	$w_{C_1}/\%$	$w_{C_2}/\%$
$(BH_3)_2$	6	94	2	98	43	57
$[H_3C{-}CH(CH_3){-}CH(CH_3)]_2BH$	1	99	—	—	3	97
H B (9-硼二环[3.3.1]壬烷)	<0.1	>99.9	—	>99.8	0.2	99.8

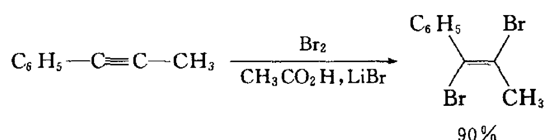
从表 10−7 可以看出，对于同一硼烷，因烯烃不同区域选择性不同；对于同一烯烃，硼烷不同时，区域选择性也不同，尤其是 9−硼二环[3.3.1]壬烷表现最为突出，这是由于其本身的空间效应较大之故。

10.2 炔烃和丙二烯类的亲电加成反应

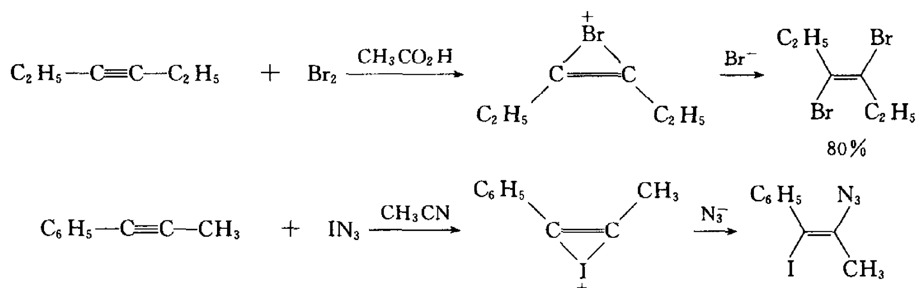
10.2.1 炔烃的亲电加成反应

炔烃及其衍生物与卤素和卤化氢等反应，也常常优先进行反式加成。例如：



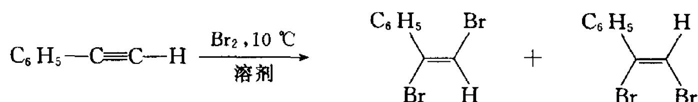


炔烃与卤素等的加成类似于烯烃，其反式立体选择性可用类溴鎓离子中间体来解释。例如：



炔烃较难进行亲电加成反应，一般需要加催化剂，如 Hg、Cu、Fe 等。

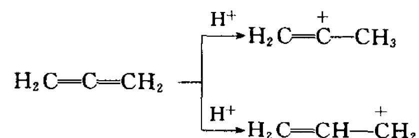
炔烃的亲电加成在不同的溶剂中进行时，对加成的立体化学也有影响。例如，苯乙炔与溴的加成，在不同的溶剂中生成产物的组成如下：



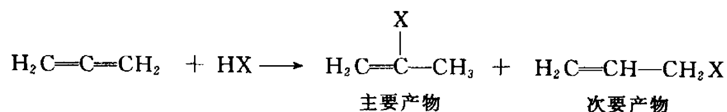
溶剂	产物组成	
$CHCl_3$	82%	18%
CH_3CO_2H	70%	30%
$CH_3CO_2H + LiBr$	97%	3%

10.2.2 丙二烯类的亲电加成反应

丙二烯类化合物也可以发生亲电加成反应。当丙二烯被质子化后，可能产生两种碳正离子：



当丙二烯与 HX、X_2 加成时，主要生成卤素加到中间碳原子上的产物。例如：



丙二烯与 Cl_2、Br_2 加成时，主要生成顺式加成产物。例如：

$$H_2C{=}C{=}CH_2 + Br_2 \longrightarrow H_2C{=}C(Br){-}CH_2Br$$

苯基取代的丙二烯加 HX 时，由于苯环的参与，主要生成卤素加到端碳原子上的产物：

$$C_6H_5{-}HC{=}C{=}CH_2 + HX \longrightarrow \underset{\text{主要产物}}{C_6H_5{-}HC{=}CHCH_2X} + \underset{\text{次要产物}}{C_6H_5{-}HC{=}C(X){-}CH_3}$$

二烷基取代的丙二烯加 HX 时，也主要生成卤素加到端碳原子上的产物。例如：

$$(H_3C)_2C{=}C{=}CH_2 + HX \longrightarrow \underset{\text{主要产物}}{(H_3C)_2C{=}CHCH_2X} + \underset{\text{次要产物}}{(H_3C)_2C{=}C(X){-}CH_3}$$

10.3 共轭二烯烃的亲电加成反应

共轭二烯烃的亲电加成反应，除得到 1,2-加成产物外，还得到 1,4-加成产物，其反应历程如下：

$$>C{=}C{-}C{=}C< \xrightarrow{E-Nu} -\underset{E}{C}{-}\overset{+}{\overbrace{C{=}C{=}C}}< \xrightarrow{Nu^-} \begin{cases} \xrightarrow{\text{进攻 } C_2} -\underset{E}{C}{-}\underset{Nu}{C}{-}C{=}C< \quad \text{1,2-加成产物} \\ \xrightarrow{\text{进攻 } C_4} -\underset{E}{C}{-}C{=}C{-}\underset{Nu}{C}- \quad \text{1,4-加成产物} \end{cases}$$

反应的第一步，亲电试剂首先进攻共轭体系的端位碳原子，因为此时生成了比较稳定的碳正离子中间体，若进攻 C_2 则生成的碳正离子稳定性较差：

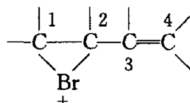
$$>C{=}C{-}C{=}C< \xrightarrow{E-Nu} \begin{cases} \xrightarrow{\text{进攻 } C_1} -\underset{E}{C}{-}\overset{+}{C}{-}C{=}C< \quad \text{烯丙位，电荷较分散而较稳定} \\ \xrightarrow{\text{进攻 } C_2} -\overset{+}{C}{-}\underset{E}{C}{-}C{=}C- \quad \text{电荷集中，较不稳定} \end{cases}$$

随后 Nu^- 进攻 C_2 或 C_4 分别得到 1,2-或 1,4-加成产物，若 Nu^- 进攻 C_3 则生成双自由基：

$$-\underset{E}{C}{-}\dot{C}{-}\underset{Nu}{C}{-}\dot{C}-$$

双自由基很不稳定，故很不容易生成。

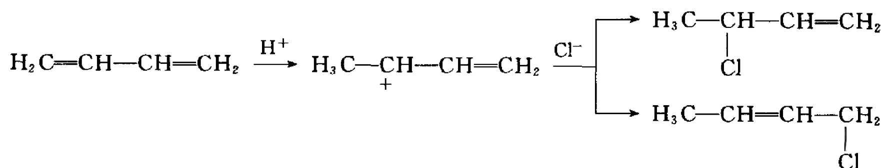
共轭二烯与卤素(溴、氯)加成的反应历程，被认为是通过三元环状的卤鎓离子中间体：



然后亲核部分(Br^-)进攻 C_2 生成 1,2-加成产物，进攻 C_4 则生成 1,4-加成产物。

共轭二烯烃比碳原子数相同的非共轭二烯烃稳定，稳定化能(离域能)约为 16.7 kJ·mol^{-1}，但共轭二烯烃的亲电加成反应则比非共轭二烯烃快些，因为共轭二烯烃所生成的碳正离子中间体是烯丙基碳正离子，由于正电荷的离域使得到的中间体稳定，而非共轭二烯烃(或单烯烃)则不稳定。

共轭二烯烃的亲电加成产物，通常是 1,2-和 1,4-加成的混合物，但以哪一种为主，则主要取决于产物的结构和反应条件等。例如，丁二烯与 HCl 的加成，低温(−60 ℃)主要生成 1,2-加成产物；在较高温度(65～75 ℃)主要生成 1,4-加成产物。在室温下，反应很快达到平衡，说明 1,2-加成产物为动力学所控制，而 1,4-加成产物为热力学所控制。



反应的第一步是端位碳原子的质子化，从而得到烯丙基型碳正离子。当 Cl^- 与之反应时，可能生成两种过渡态，其一形成 1,2-加成产物，其二形成 1,4-加成产物。该反应的两种可能过渡态的能量分布如图 10-3 所示。由于 1,2-加成的活化能低于 1,4-加成的活化能(这种能量差比较小，约为 3 kJ·mol^{-1})，所以 1,2-加成产物以比较快的速率生成，因此在反应混合物中占优势(虽然它不一定是热力学最稳定的)。

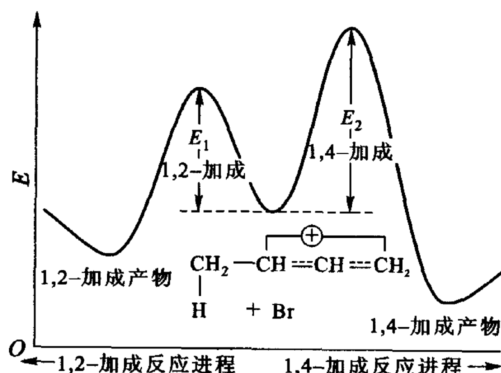
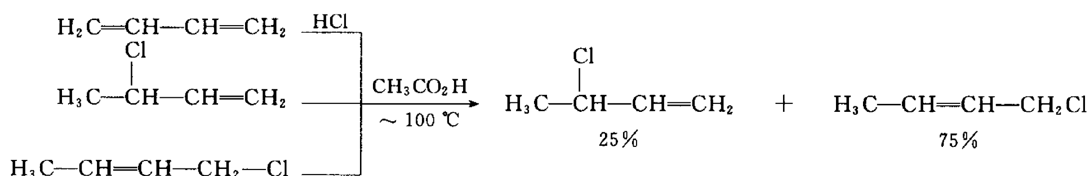
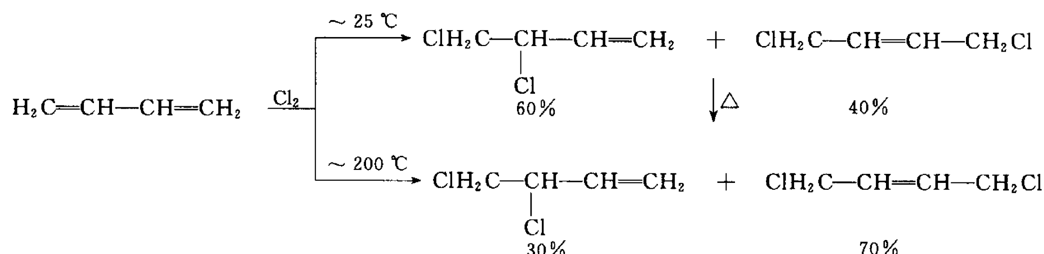


图 10-3 氯化氢与丁二烯反应时两种可能的第二步反应的能量分布

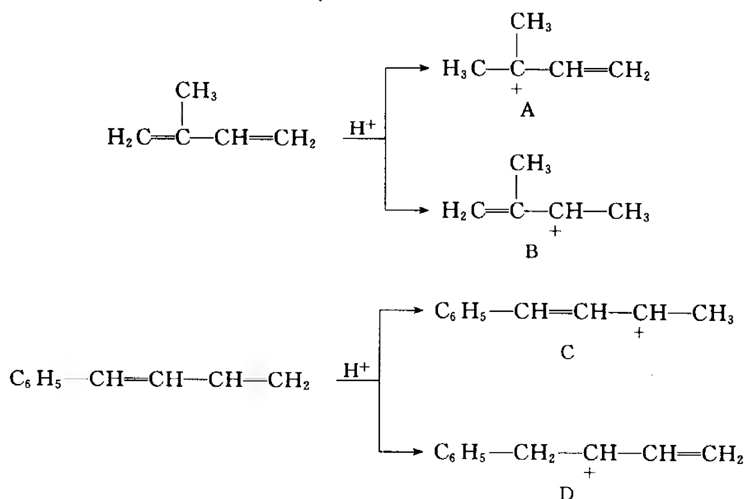
这种在动力学控制下所得到的产物混合物中异构体的多少，与碳正离子中间体的电荷分布有关。如 CH_3—CH^+—CH═CH_2（仲碳正离子）比 CH_3—CH═CH—$^+CH_2$（伯碳正离子）电荷分散较好而较稳定。另一方面，1,4-加成产物比 1,2-加成产物有较低的能量（即热力学比较稳定），故在较高温度和/或较长的反应时间，才能使之达到平衡，则反应受热力学控制，热力学较稳定的 1,4-加成产物将成为主要产物。例如，在同样的反应条件下，高温加热几种同类型的异构体都得到相同产物的混合物：



共轭二烯烃与其他亲电试剂的加成反应也得到类似的结果，例如：



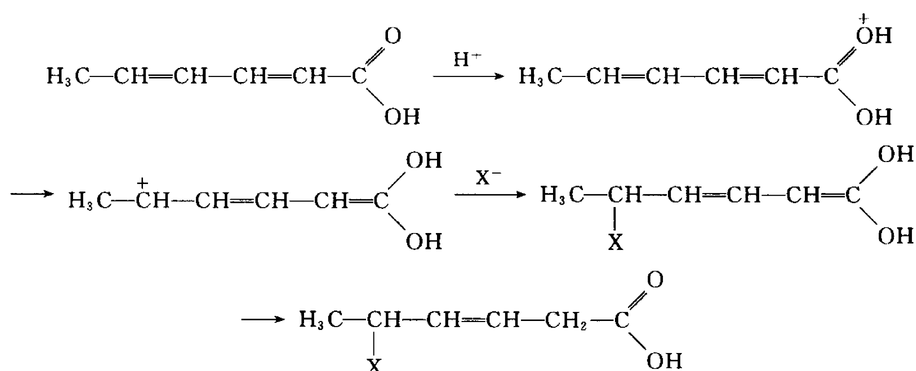
在动力学或平衡控制的情况下，不是所有共轭烯烃的亲电加成都给出不同产物的混合物，这要看所生成的中间体是否有利于产物的稳定性。换言之，共轭二烯烃的结构对于加成产物的影响也是很明显的。虽然加成的第一步仍发生在共轭体系的端位碳原子上，生成离域的烯丙基型中间体，但优先生成的将是两个可能的中间体中较稳定的碳正离子。例如：



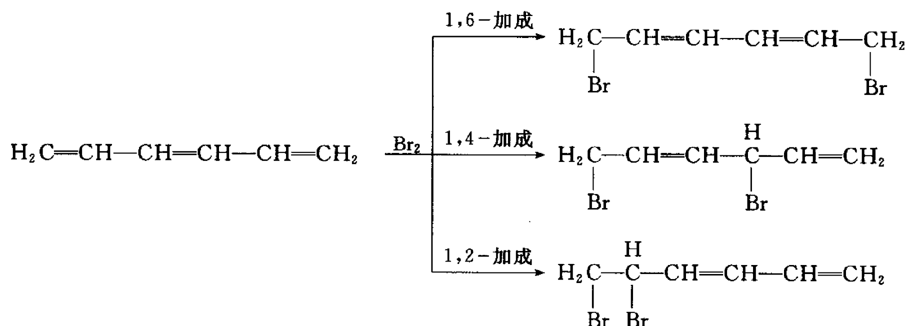
在上式中，异戊二烯与 HX 的加成，因优先生成碳正离子 A（因为 A 比 B 稳定），故以 1,4-加成为主。1-苯基-1,3-丁二烯与 HX 的加成，因优先生成碳正离子 C（因为 C 比 D 稳定），则

以 1,2-加成为主。总之，反应物的结构不仅影响加成反应的方向，也影响加成的方式。

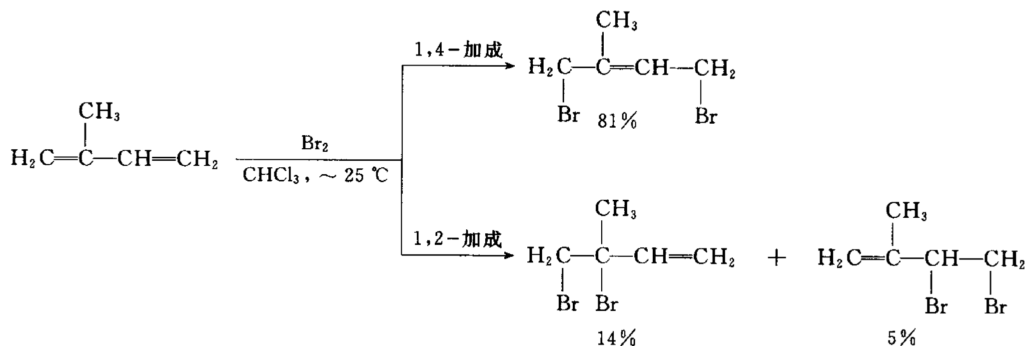
如果丁二烯端位双键碳原子连有吸电子基团时，如 2,4-己二烯酸，由于羧基吸电子诱导效应的存在，它与 HX 的加成，质子先加到羧基中羰基的氧上，然后 X^- 加到带有正电荷而距羧基最远的双键碳原子上：



卤素与共轭多烯烃的加成，同 HX 与二烯烃的加成相似。例如，己三烯与一分子溴加成可得三种异构体，其中 1,2-和 1,6-异构体因保留有共轭双烯体系而较稳定，故是主要产物，稳定性较差的 1,4-异构体生成很少。

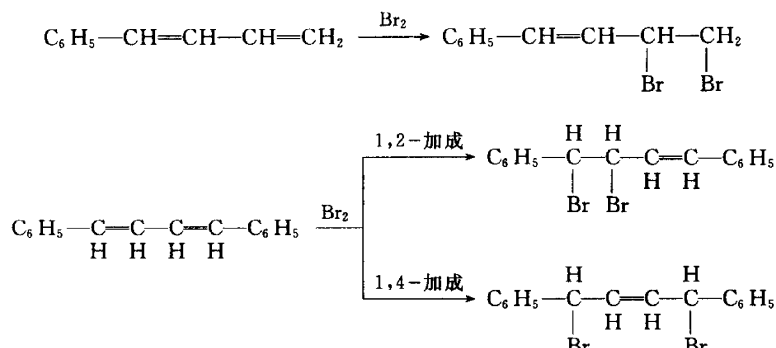


异戊二烯加氯或加溴都主要得到 1,4-加成产物，因后者存在着超共轭效应，是比较稳定的异构体。



1-苯基丁二烯与溴加成主要得到 3,4-加成产物，而 1,4-二苯基-1,3-丁二烯与溴的加成，

则 1,2-加成产物是主要产物。这两种加成方式虽然不同,但产物中都保留了较稳定的苯乙烯共轭体系。

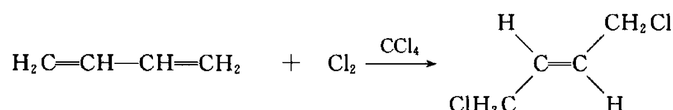


由以上可以看出,通过与苯环共轭的稳定作用可以控制反应途径。

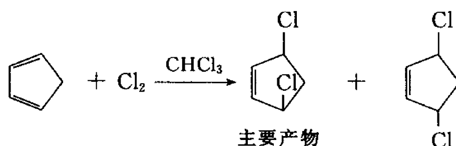
通常共轭烯烃比其非共轭异构体是更活泼的,同时共轭又是稳定的因素。在这里我们再一次看到活性(动力学现象)和热力学稳定性之间是有重要区别的。在反应中间体中比在分子的基态共轭通常具有更大的稳定作用。反应的活化能相对于非共轭体系小。

另外,溶剂对于加成产物以哪一种为主也起着一定作用。例如,丁二烯与溴的加成反应,分别用氯仿和正己烷作溶剂,所得 1,4-加成产物分别为 63%和 38%。即在极性溶剂中有利于溴的解离即有利于 1,4-加成反应。

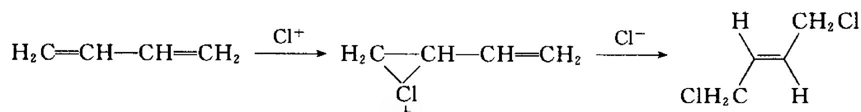
共轭二烯烃与卤素的加成反应也包含着立体化学问题。例如,丁二烯在四氯化碳中与氯的加成,已证明是反式加成:



环戊二烯在氯仿中与氯的加成,则主要是顺式加成:

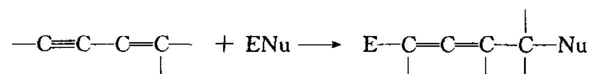


这些结果说明,共轭二烯烃与氯的加成并不是简单的一分子氯加到共轭双键上,而是 Cl^+ 先加到端位双键碳原子上,经氯鎓离子中间体再和 Cl^- 进行反应:



实验结果表明,氯和溴与链状共轭二烯烃的加成,在 1,4-加成产物中反式异构体是单一产物。

其他共轭体系，包括三烯、烯炔、双炔等的加成反应的研究都有所报道，但是比较少。它们的表现都很相似。共轭烯炔的1,4-加成是制备1,2-双烯的重要途径：



10.4 亲电加成反应在有机合成中的应用

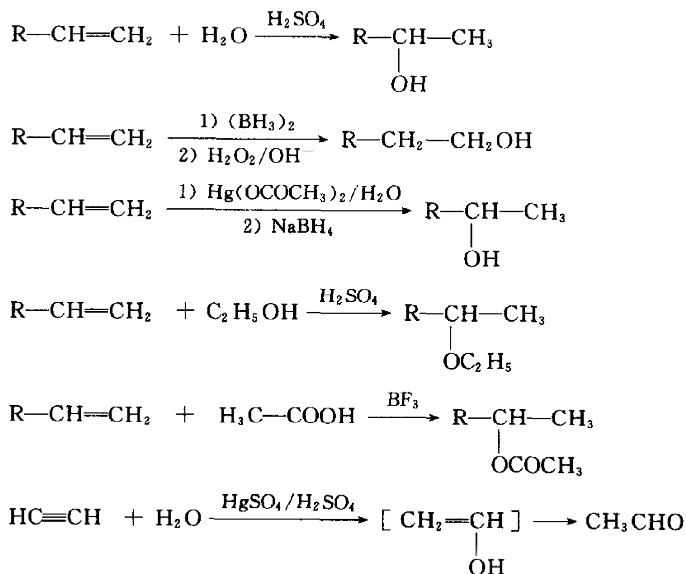
碳-碳重键的亲电加成反应在有机合成中有很多重要应用，可以用来形成C—X键，C—C键及C—O键等。

1. C—X键的形成

卤素、卤化氢、次卤酸等对碳-碳重键的加成都是形成C—X键的重要方法，生成的卤代烃为有机合成的重要中间体，通过卤代烃的反应增碳是增长碳链的主要方法之一。

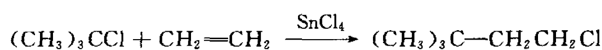
2. C—O键的形成

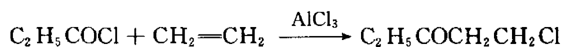
水对烯烃、炔烃的加成，醇及羧酸对烯烃的加成等都可以形成C—O键，可以用来合成醇、醚、醛、酮、酯等。例如：

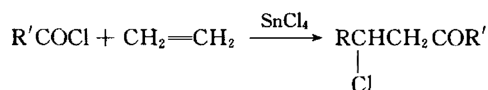


3. C—C键的形成

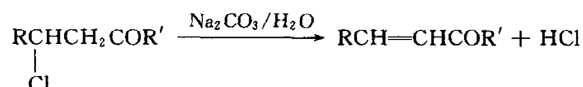
在$SnCl_4$、$AlCl_3$等Lewis酸催化下，烯烃可以发生烃化及酰化反应形成C—C键，由于在此反应条件下烯烃易于发生异构化反应，所以一般只适用于简单烯烃。



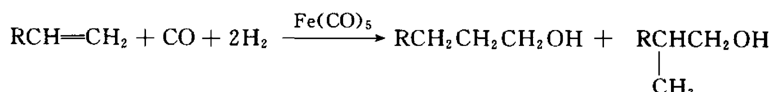


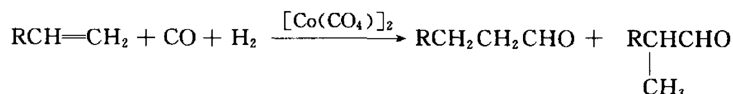


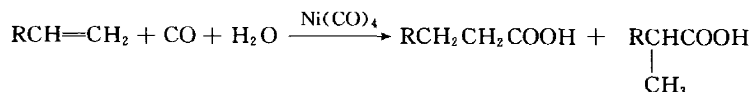
最后一个反应生成的β-卤代酮在碱性条件下即可失去 HCl 得到α,β-不饱和酮。



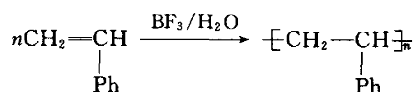
在羰基金属化合物存在下,烯烃可以发生多种羰基化反应,得到醇、醛、酸等。这些羰基化反应的第一步都是金属羰基化合物对烯键的亲电加成:





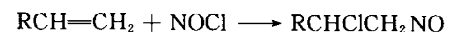


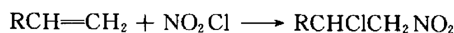
烯烃在质子酸(HX、H_2SO_4 等)及 Lewis 酸(BF_3、$AlCl_3$ 等)催化下通过形成正离子进行的加成聚合反应也是形成 C—C 键的重要方法。例如:



4. C—N 键的形成

亚硝酰氯与硝酰氯对烯烃的亲电加成反应,可以合成亚硝基化合物与硝基化合物。例如:

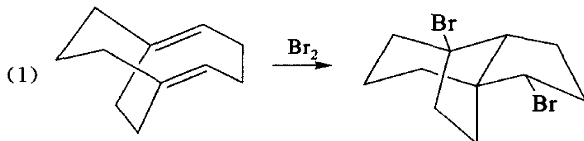




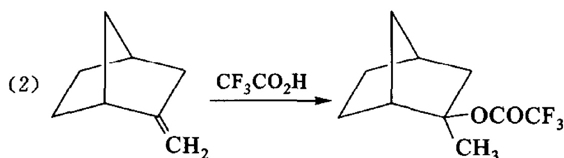
思考题

1. 提出下列反应历程。

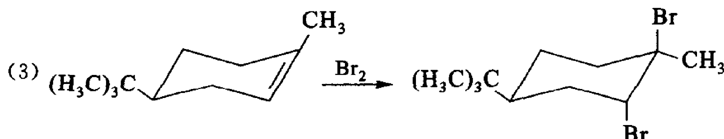
(1)



Shea K J, Greeley A C. J Am Chem Soc. 1986, 108: 5901.

(2) 

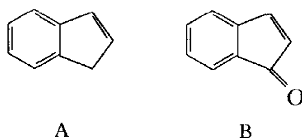
Brown H C, Liu K T. J Am Chem Soc. 1975, 97: 2469.

(3) 

Pasto D J, Gontarz J A. J Am Chem Soc. 1971, 93: 6902.

2. 解释下列实验现象。

(1) 茚(A)与溴的四氯化碳溶液反应时，有 15% 的顺式加成产物生成，而茚酮(B)在同样的条件下只生成反式加成产物，解释之。



Heasley G F, Bower T R. J Org Chem. 1980, 45: 5150.

(2) 1,3-戊二烯与 DCL 反应，生成的产物中(*E*)-4-氯-5-氘-2-戊烯多于(*E*)-4-氯-1-氘-2-戊烯，解释之。

Nordlander J E, Owuor P O. J Am Chem Soc. 1979, 101: 1288.

(3) 在酸催化下，丙二烯水合得到丙酮，不生成烯丙醇和丙醛，为什么？

Cramer P, Tidwell T T. J Org Chem. 1981, 46: 2683.

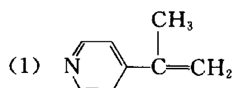
(4) 环己烯在乙酸介质中加 HCl 时，随着向溶液中加入四甲基氯化铵，乙酸环己酯与氯己烷的比例会逐渐下降，而苯乙烯没有此现象发生，为什么？

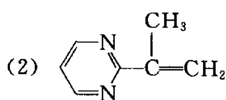
Fahey R C, McPherson C A J Am Chem Soc. 1969, 91: 3865; Fahey R. C Monahan M W, McPherson C A. J Am Chem Soc. 1970, 92: 2810.

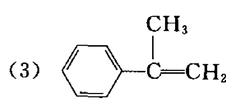
习 题

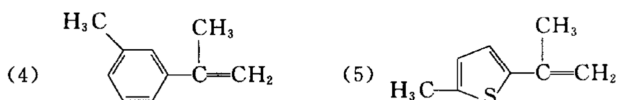
1. 总结 C=C 双键进行亲电加成反应的邻基参与例子。

2. 比较下列化合物与 HCl 反应的反应活性。

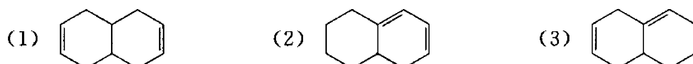
(1) 

(2) 

(3) 

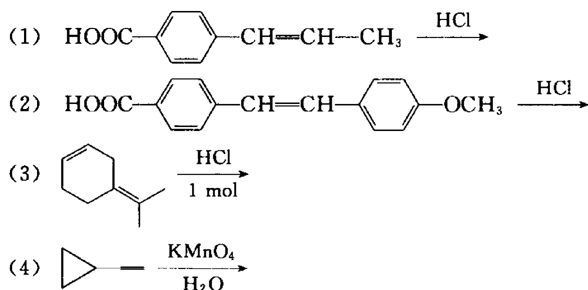


3. 比较下列化合物与 Br_2 反应的反应活性。

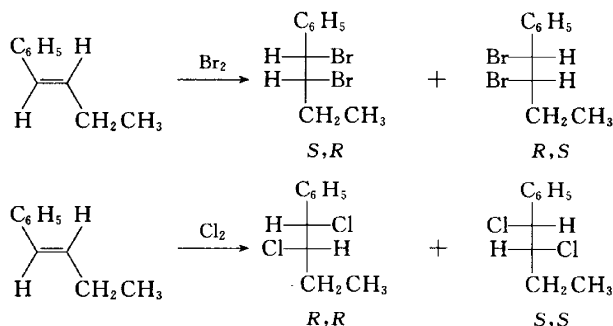


4. 溴水对(*Z*)-2-丁烯加成生成苏型溴醇，溴水对(*E*)-2-丁烯加成生成赤型溴醇，为什么？

5. 完成下列反应方程式。



6. 解释反-1-苯基-1-丁烯与 Br_2 或 Cl_2 反应得到的主要产物。



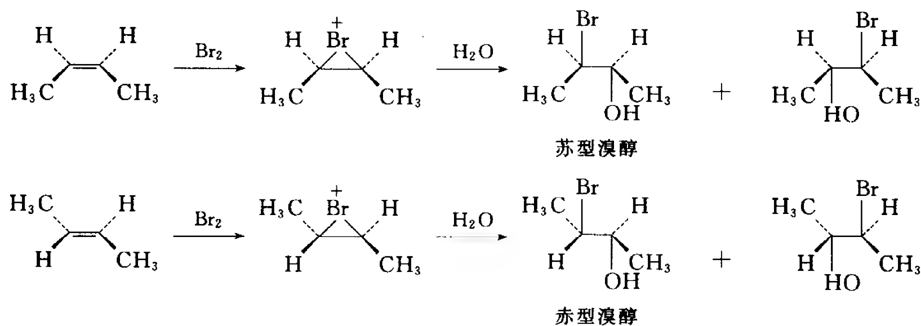
习题参考答案

1. 略

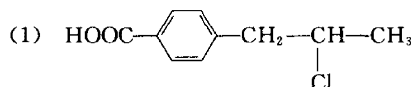
2. 解：(5)>(4)>(3)>(1)>(2)

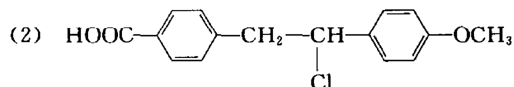
3. 解：(2)>(3)>(1)

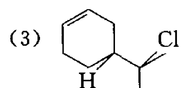
4. 解：形成氯桥反式加成的结果。

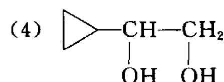


5. 解：

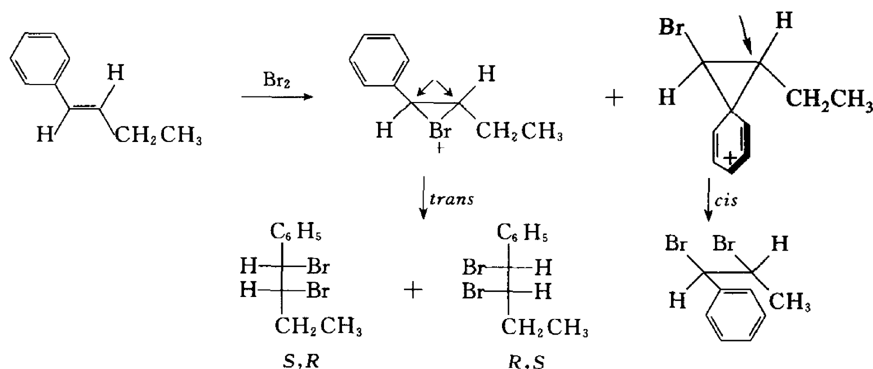
(1) 

(2) 

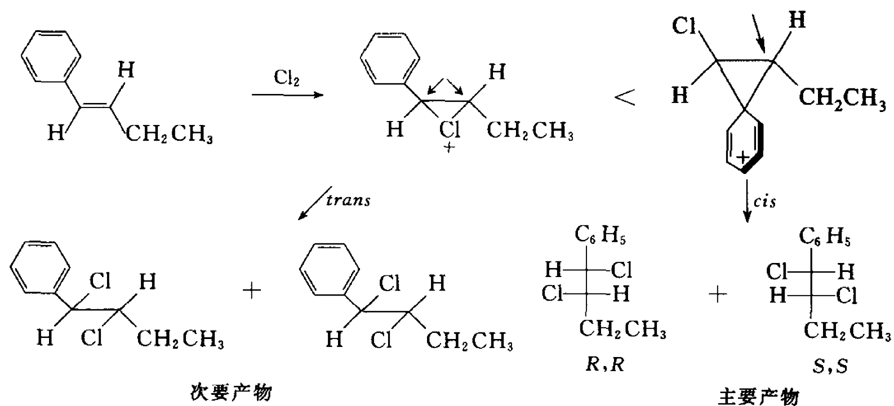
(3) 

(4) 

6. 解：与形成桥中间体的稳定性有关。如形成苯桥主要是顺式加成，形成溴桥等是反式加成。如反－1－苯基－1－丁烯同 Br_2 加成，主要形成溴桥，结果是反式加成。



加 Cl_2 时主要形成苯桥，以顺式加成为主，反式加成产物减少。

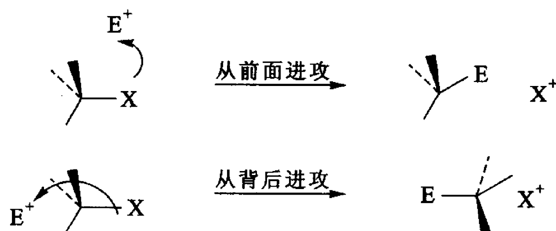


第 11 章　亲电取代反应

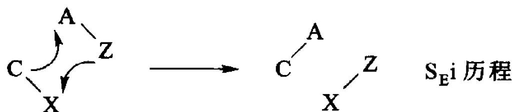
11.1　饱和碳原子上的亲电取代反应

11.1.1　亲电取代反应历程

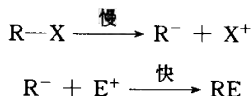
饱和碳原子上的亲电取代反应不如亲核取代反应那样清楚，目前已知的有三种可能的历程，即 S_E1、S_E2 和 S_Ei 历程。双分子亲电取代反应和 S_N2 类似，在旧键破裂的同时新键形成。在 S_N2 历程中进攻试剂带着一对电子从离去基团的背面进攻，构型发生反转。但在 S_E2 历程中情况则不同，进攻的亲电试剂具有空轨道，很难预言亲电试剂的进攻方向。通常可以推测有两种主要的可能性：亲电试剂从前面进攻的称为 S_E2(前)；亲电试剂从后面进攻的称为 S_E2(后)。这两种可能性可以利用构型来区别：S_E2(前)导致构型保持，而 S_E2(后)则发生构型翻转。



亲电试剂从前面进攻还有第三种可能性：部分亲电试剂可能有助于离去基团的除去，即与离去基团断键的同时形成了 C—A 键，很明显，涉及这种内协助(internal assisatance)类型的二级反应亦导致构型保持，这种历程我们称为 S_Ei 历程。



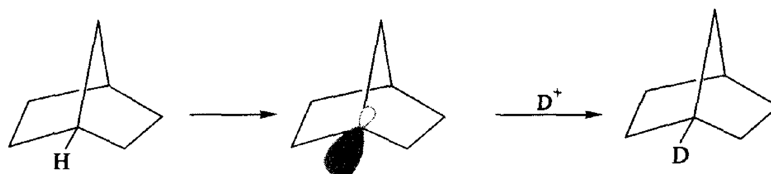
S_E1 历程与 S_N1 历程类似，首先发生慢的电离，然后发生迅速的化合：



$$R—X \xrightarrow{慢} R^- + X^+$$

$$R^- + E^+ \xrightarrow{快} RE$$

小的双环体系的桥头碳原子不能形成平面构型的碳正离子，而碳负离子为角锥形构型，因此这种类型的化合物容易发生 S_E1 反应。例如：



S_E1 反应的立体化学与碳负离子的结构有着密切的关系，如果碳负离子为平面构型，则必定得到外消旋化产物，如果碳负离子能保持角锥形构型，则反应结果必定保持构型。

11.1.2 影响亲电取代反应的因素

1. 反应物结构

S_E1 反应的决定速率步骤和酸类裂解出一个质子的过程类似，故对 S_E1 反应来说，给电子基团使反应速率减小，吸电子基团则使反应速率增加。

2. 离去基团

S_E1 和 S_E2 反应历程都是 C—X 键的极性越大且当 X 的电子云密度低时，X 愈容易解离。

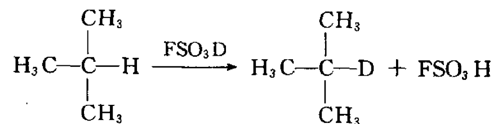
3. 溶剂效应

与亲核取代反应历程相似，溶剂的极性增加，有利于 S_E1 历程。溶剂对 S_E2(前或后)和 S_E1 历程间的影响是：当溶剂极性增加，S_E2 历程的反应速率增加，而溶剂的极性对 S_E1 历程反应的影响则小得多；极性溶剂预期对 S_E2 历程的反应更有利，因为在这种溶剂中进攻试剂将被溶剂化，使之不容易进攻 X，即对 S_E1 历程不利。在极性溶剂如甲醇、乙酸或二甲基甲酰胺中的实验结果证实了这一点。

11.1.3 反应实例

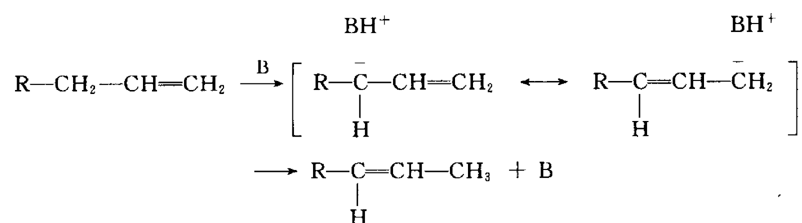
1. 氢交换反应

用 D 代的酸可与活泼氢发生交换，如要将烷烃的活泼 H 交换下来，需使用超强酸：



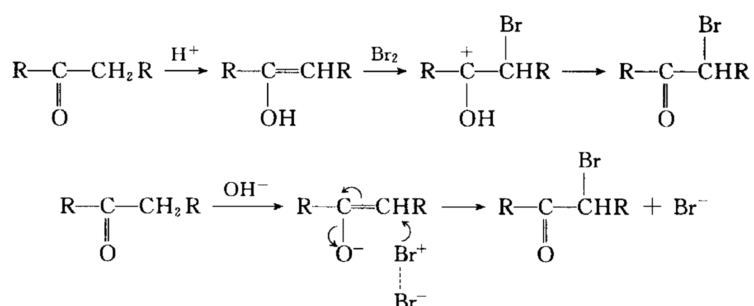
2. 在碱性介质中双键的位移

不饱和双键在碱性介质中可发生移动，得到热力学稳定的异构体。新双键的形成倾向于形成共轭体系，环外双键倾向于形成环内双键。其反应机理如下：



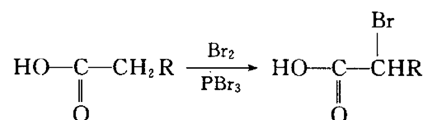
3. 醛酮的卤化反应

醛酮 α 位的氢可以被溴代、氯代和碘代。在酸性介质和碱性介质中的反应机理如下：



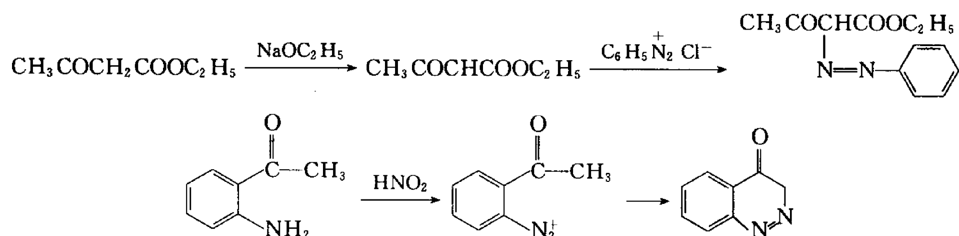
4. 羧酸和酰卤被卤代

同理，羧酸和酰卤 α 位的氢也可以被溴代、氯代。



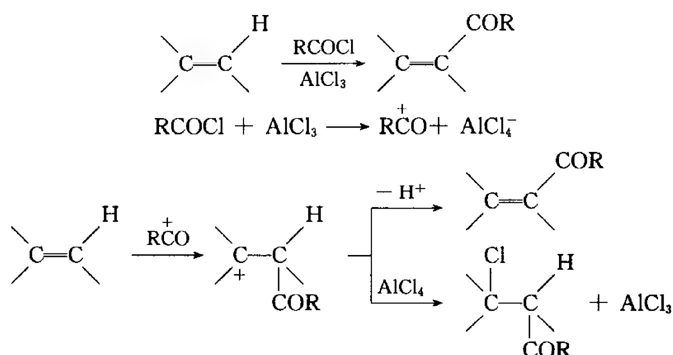
5. 活泼氢被重氮盐取代

在碱性介质中，具有活泼氢的物质可和重氮盐反应，生成脂肪基偶氮化合物。例如：



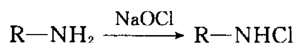
6. 双键氢的酰基化反应

与芳烃类似，双键氢可以被酰基取代，生成酰基化产物。例如：



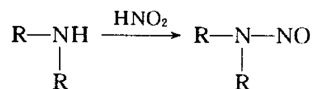
7. *N*−卤化反应

伯胺或仲胺用 NaOCl 处理，生成 *N*−氯代胺。



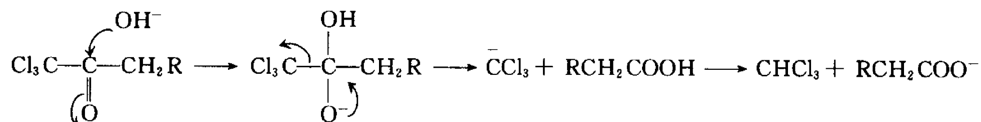
8. *N*−亚硝化反应

脂肪或芳香仲胺与 HNO_2 反应，可生成 *N*−亚硝胺。



9. 卤仿反应

甲基酮与 X_2/OH^- 反应，生成卤仿和羧酸盐。例如：



11.2　苯环上的亲电取代反应

最简单的芳环是苯环，由苯的结构可知，苯的离域 π 电子使苯环 6 个碳原子组成的平面上下集中着带负电的电子云，对苯环碳原子起着屏蔽作用，从而不利于亲核试剂进攻苯环，而有利于亲电试剂的进攻，发生亲电取代反应。其亲电试剂是正离子或偶极分子中正的一端。

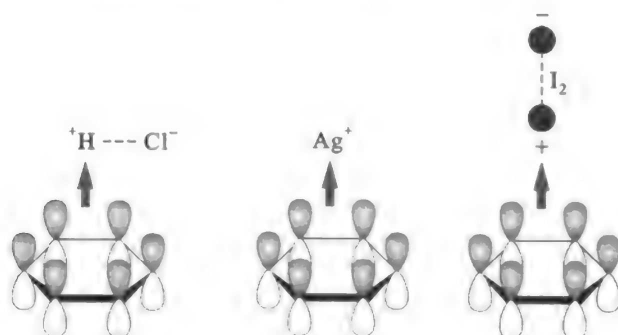
11.2.1　亲电取代反应历程

1. σ 络合物和 π 络合物

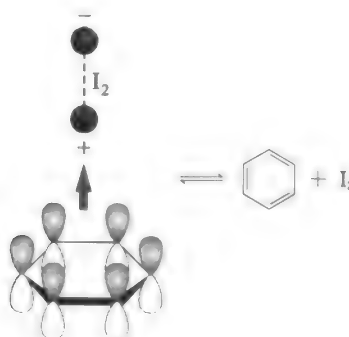
在亲电取代反应中，无论正离子还是极性试剂中正性部分进攻苯环，首先遇到的是苯环上的

π 电子云。反应的第一步是亲电试剂与苯环上离域的 π 电子相互作用。例如，硝基正离子进攻苯环时，其中氮原子的空轨道与苯环的 π 轨道重叠，通过 π 电子的离域发生微弱的结合(不是进攻其一个碳原子)，生成 π 络合物。

苯亲电取代中可能生成 π 络合物已被实验所证实。例如，在 −78 ℃，甲苯与 HCl 生成 1∶1 的络合物；苯与卤素、卤化氢、Ag^+ 等也能生成 π 络合物，其中苯与碘生成的 π 络合物是棕色的，它在 500 nm 吸收，而苯在 297 nm 吸收峰消失。芳烃与苦味酸也能生成 π 络合物，它是一种有色的晶体，由于它较稳定且有固定的熔点，故可用来鉴定芳烃。



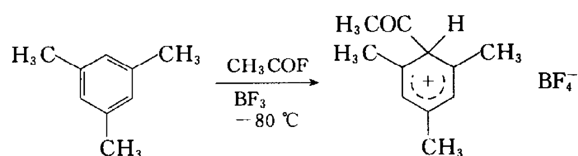
在 π 络合物的形成中，苯作为电子的给予体，试剂作为电子接受体，它们通过电荷转移而结合是非常松弛的。在多数情况下，它们之间的结合通常是很弱的(4～20 $kJ \cdot mol^{-1}$)，络合物不稳定，能迅速分解。例如：



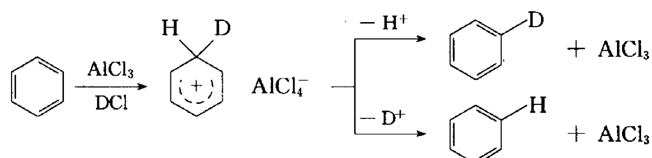
与此相似，苯与氯化氢生成的 π 络合物，在 −78 ℃两个组分之间很快达成平衡，若用氯化氘(DCl)代替氯化氢，在相当长的时间内也未发现 D 与 H 的交换。说明亲电试剂并没有与环上任何一个碳原子发生作用，即没有生成 C—D 键。

在 Lewis 酸的存在下，亲电试剂与苯环作用，生成不同于 π 络合物的另一种中间体。例如，在 $AlCl_3$ 存在下，用 DCl 代替 HCl 与苯作用，发现 DCl 中的 D 与苯环上的 H 迅速发生交换，说明生成的不是 π 络合物，而是另一种中间体，叫做 σ 络合物，也叫 wheland 中间体，称为苯正离子。该 σ 络合物是环己二烯正离子，非常活泼，存在时间很短。

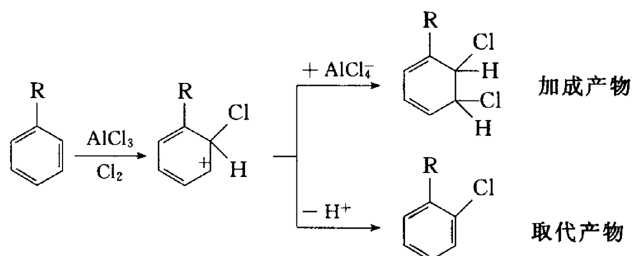
在苯环的亲电取代反应中，一些 σ 络合物已被分离出来。例如，在 BF_3 的存在下，于 −80 ℃均三甲苯与乙酰基氟作用，可分离出熔点为 −15 ℃的中间体：



在-134 ℃将苯溶解在 HF$-SbF_5$ 中，苯正离子的存在，已经被光谱研究所证实。σ络合物可以通过失去 H^+ 或 D^+ 得到稳定。在 $AlCl_3$ 存在下，苯与氯化氘反应，确实得到上述两种产物的混合物。



σ络合物失去 H^+ 或 D^+，使环状共轭体系重新出现，补偿了 C—H 键或 C—D 键断裂所需要的能量。σ络合物也可以通过另一种方式得到稳定，即它与 $AlCl_4^-$ 中的 Cl^- 发生亲核加成，像C═C双键所产生的反应一样。加成后的产物是环己二烯的衍生物，失去了6个π电子的环状共轭体系，稳定性差。因此，σ络合物主要是失去质子或其他正离子，恢复苯环的芳香体系，生成取代产物。



对π络合物和σ络合物稳定溶液的研究结果表明，这两种络合物的性质是不同的。例如，甲苯与氯化氢生成的π络合物溶液无颜色变化，无明显的导电性。给予体和接受体之间的结合很弱，没有形成键。π络合物的稳定性很差，苯环上甲基的增多或位置不同虽对稳定性有影响，但影响很小。

与此相反，如甲苯与 HCl 在 $AlCl_3$ 存在下生成的σ络合物溶液呈绿色，能导电(说明有正、负离子的存在)。在σ络合物中，试剂与芳环的某一原子生成σ键。σ络合物的稳定性随苯环上甲基数目或位置的不同变化较大，甲基越多或位置合适则稳定性增大。因为甲基通过超共轭效应可以分散σ络合物的正电荷。甲基越多这种作用就越大。

2. 加成-消除历程

通过上面的讨论，苯环上亲电取代反应历程可表述如下：反应物与亲电试剂首先形成π络合物，然后转变成σ络合物，后者失去质子(通常是 H^+)生成产物。

在苯环上的亲电取代反应过程中，是π络合物还是σ络合物的生成是反应速率的控制步骤，则依具体反应而定。如果反应的相对速率和π络合物的相对稳定性相似，则π络合物的生成是

反应速率的控制步骤，它也说明此反应首先生成 π 络合物。例如，苯系芳烃用 $NO_2^+BF_4^-$ 进行硝化和用 $Br_2-FeCl_3-CH_3NO_2$ 进行溴化，其反应的相对速率与 π 络合物的相对稳定性相似，说明这些反应首先生成 π 络合物，且是反应速率的控制步骤。如果反应的相对速率和 σ 络合物的相对稳定性相似，则 σ 络合物的生成是反应速率的控制步骤。在这种情况下，反应物与亲电试剂首先生成的 π 络合物迅速转变成 σ 络合物，或者没有形成 π 络合物而直接生成了 σ 络合物。苯系芳环用 Cl_2 进行的氯化反应和用 HNO_3 进行的硝化反应属于这种类型。

一般说来，π 络合物的生成是可逆的，σ 络合物的生成基本上是不可逆的，且通常是反应速率的控制步骤。反应的关键是 σ 络合物的生成，因为只有通过它才能进行亲电取代，才能解释反应物的相对活性和取代基的定位效应。总之，芳环上的亲电取代反应历程可简单地概括为：加成-消除历程。

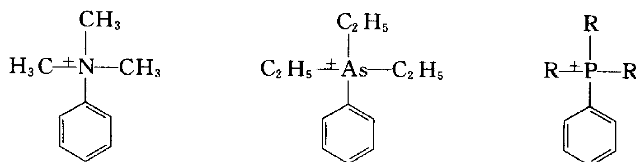
11.2.2 亲电取代反应的特性和相对活性

1. 反应活性和定位效应

在基础有机化学中已经学过，一取代苯再进行亲电取代时，取代基团进入苯环的位置，主要决定于苯环上原有取代基的性质，而将取代基分成两类。第一类定位基主要进入邻对位，且一般是使苯环活化，即反应速率一般比苯大。第二类定位基主要进入间位且使苯环钝化，即反应速率比苯小。苯环上原有取代基对进入基团位置的影响，即通常所说的取代基的定位效应。取代基的定位效应和反应的相对活性，取决于苯环上原有取代基对苯环所产生的影响。

取代苯再进行亲电取代反应时，取代基的影响有电子效应和空间效应两种。取代基的电子效应根据它在反应前和反应过程中对苯环的影响，又分为静态效应和动态效应两种。这里将要讨论的活性和定位效应，是讨论取代基的存在对亲电试剂进攻苯环原有取代基的邻、对和间位的速率所产生的影响。这里我们假定生成异构体的比例完全决定于生成这些异构体的相对速率，也就是说，反应的控制完全是动力学的。严格地讲，应该比较取代基对于亲电试剂进攻邻、对和间位生成的不同过渡态所产生的影响。由于过渡态与 σ 络合物在能量上比较接近（理论推算结果），σ 络合物的结构较易表达，因此根据 Hammond 原理，用 σ 络合物代替过渡态进行讨论。Hammond 原理指出：在反应进程中，过渡态的结构与能量上相近的物种相似，即能量上相近者结构相似。下面就取代基的静态和动态电子效应对苯环上反应的影响进行讨论。

(1) 表现为吸电子诱导效应的定位基　这类定位基的一个共同特点是带有正电荷的原子直接与苯环相连，如 N^+R_3、S^+R_2、P^+R_3、As^+R_3 等。它们都是吸电子基，通过吸电子诱导效应 $(-I)$ 使苯环上的电子云密度降低，整个分子产生一个偶极，其正的一端处于苯环上，故当亲电试剂进攻时，它们的反应速率比苯小。



例如，$C_6H_5N^+(CH_3)_3$ 与 C_6H_6 的溴化相比，其反应速率常数之比为 1.6×10^{-5}。从^{13}C-NMR 可知，间位的电子云密度比邻和对位降低得更多。似乎亲电试剂应进攻邻和对位，见图 11-1：

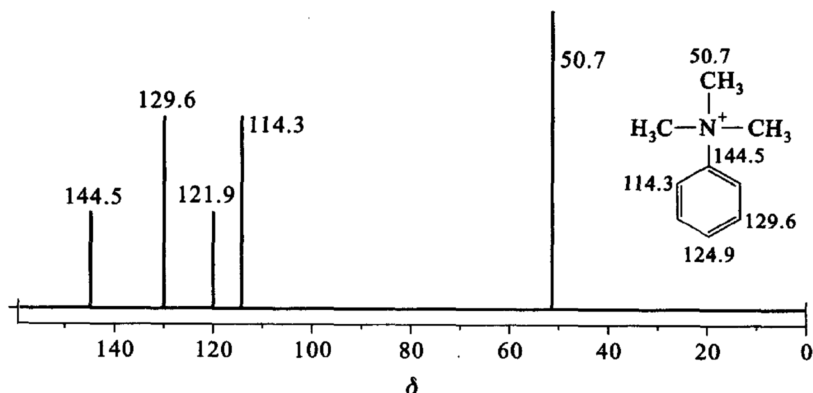
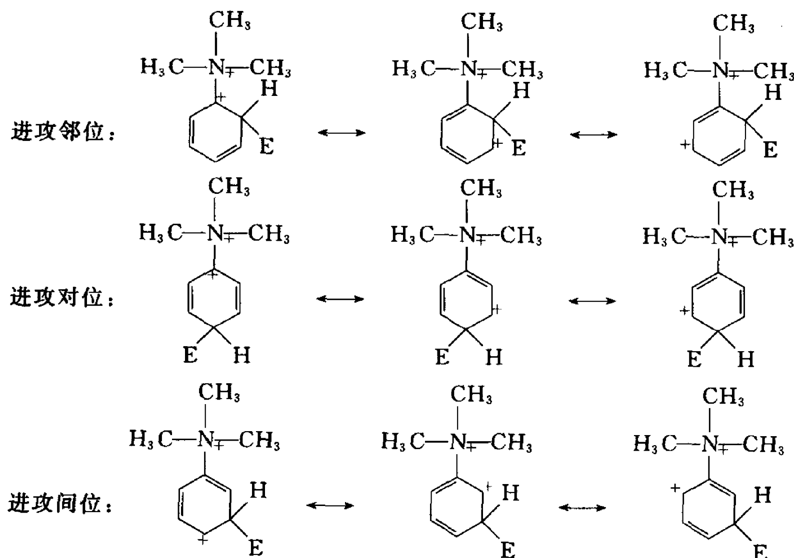


图 11-1 $C_6H_5N^+(CH_3)_3$ 的^{13}C-NMR

但如果从亲电试剂(E^+)进攻苯环产生的 σ 络合物的稳定性来考虑，其结论正好与其相反。



进攻间位，过渡态能量小，而进攻邻、对位，σ 络合物中分别有两个正电荷在相邻的位置出现，过渡态能量较高，不利于反应进行。由于两者作用不一致，反应难于进行。反应进行的方向以形成稳定的 σ 络合物为主，即反应方向决定于动态共轭效应。

(2) 表现为吸电子的诱导效应和共轭效应的定位基　这类定位基有 NO_2、CN、SO_3H、CHO、COR、CO_2H 等。当这些基团分别与苯环相连时存在着吸电子诱导效应($-I$)和吸电子共轭效应($-C$)。从^{13}C-NMR 中可看出，邻位的电子云密度高于间位，但如果取代发生在邻对位，σ 络合物中两个正电荷在相邻的位置出现，过渡态能量较高，不利于反应进行。所以应进攻间位，且反应速率比苯小。例如，硝基苯在混酸中的硝化反应速率与苯的反应速率之比约为 10^{-8}，见图 11-2。

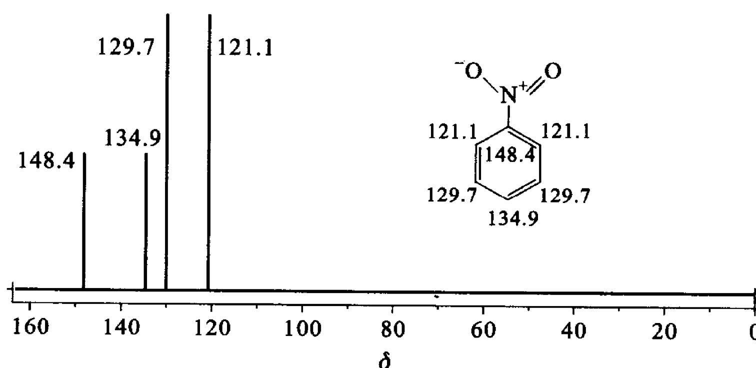
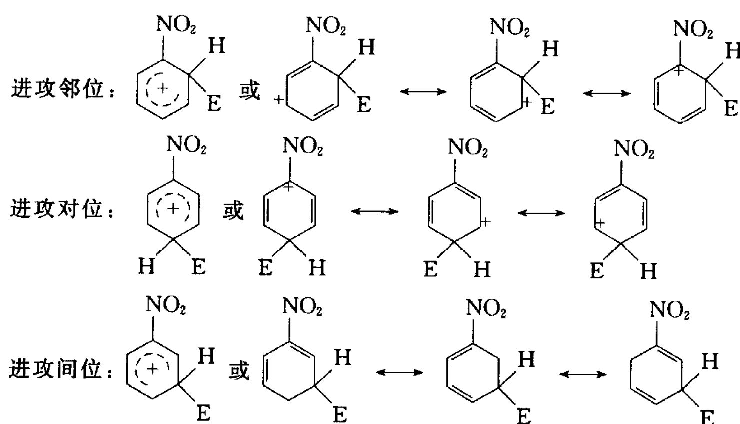


图 11-2 硝基苯的^{13}C-NMR



同样，反应进行的方向以形成稳定的 σ 络合物为主，即反应方向决定于动态共轭效应。

（3）表现为给电子的诱导效应和共轭效应的定位基 可以把 O^- 和 C_6H_5 粗略地归结为这一类。当它们分别与苯环相连时表现出给电子诱导效应（$+I$）和给电子共轭效应（$+C$），故反应速率比苯大。例如，联苯进行氯化的总反应速率与苯的反应速率之比为 4.2×10^2，联苯和苯的^{13}C-NMR和进攻对位的 σ 络合物如图 11-3、图 11-4 和图 11-5 所示。

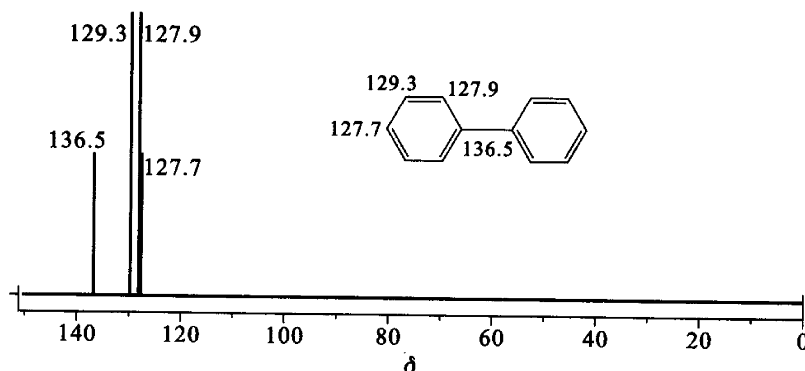


图 11-3 联苯的^{13}C-NMR

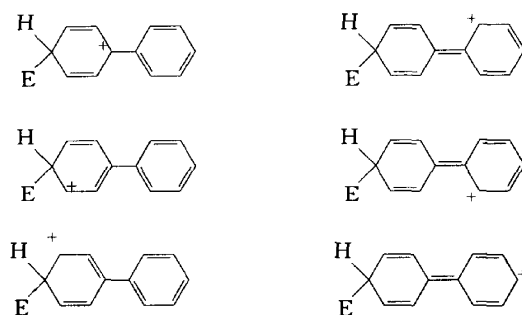


图 11-4 进攻对位的 σ 络合物

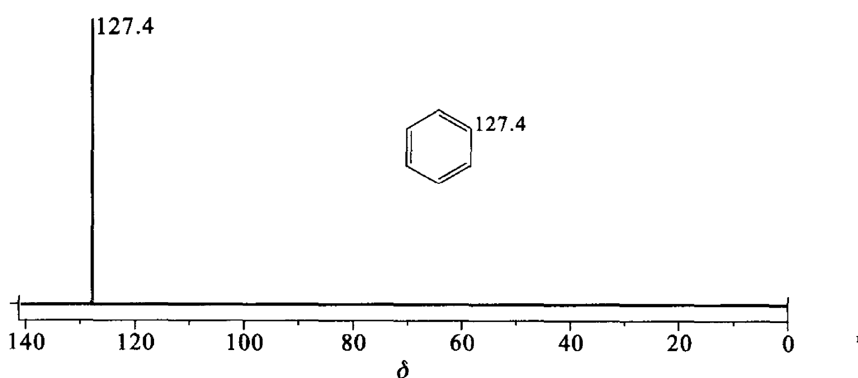
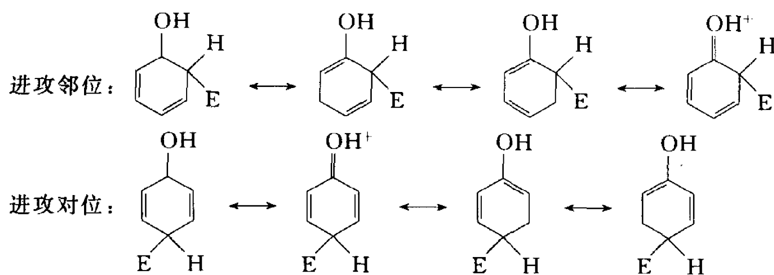


图 11-5 苯的^{13}C-NMR

从^{13}C-NMR 可以看出，联苯的邻对位的电子云密度与苯相差无几，由于联苯在邻对位遭到进攻时，产生的 σ 络合物多，过渡态能量小，所以反应速率快。

(4) 表现为吸电子诱导效应和给电子共轭效应的定位基　具有这种表现的有 OCOR、OR、OH、NHCOR、NH_2 和 NR_2 等。当它们分别与苯环相连时，分子内存在着吸电子诱导效应和给电子共轭效应，但这两种效应的方向恰好相反。通过苯甲酸与对位取代苯甲酸电离常数的比较表明，这些定位基的 $+C>-I$，故总的结果使苯环活化。例如，苯甲醚的氯化反应比苯的氯化反应快，其反应速率之比为 9.7×10^6，它们是邻对位定位基。例如，苯甲醚的硝化得到的间位异构体<1%。另外，OCOR 和 NHCOR 由于羰基通过共轭效应降低了氧和氮原子上的电子云密度，使这些基团对苯环的活化作用分别比 OH 和 NH_2 弱。这类基团的^{13}C-NMR 表现出的电子云密度指示的反应方向与 σ 络合物的稳定性是一致的(图 11-6)。



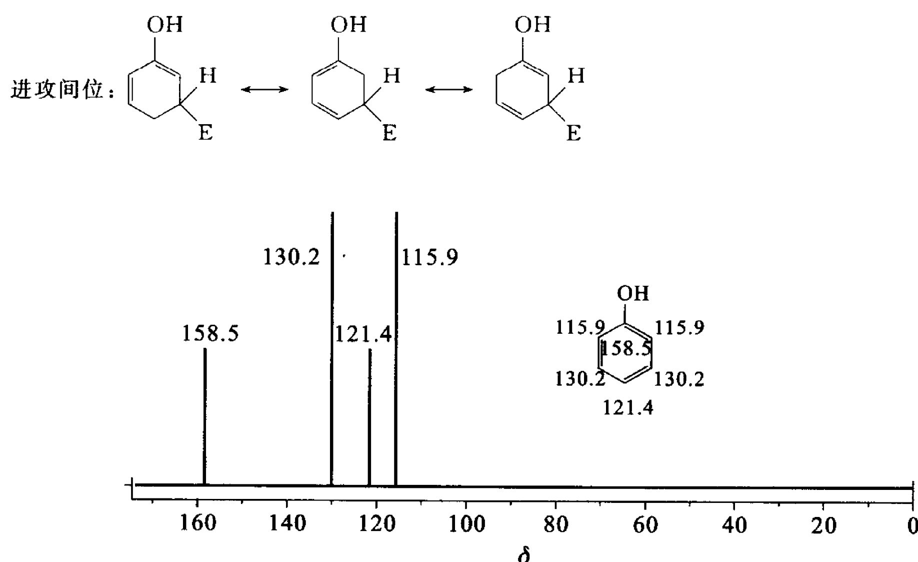


图 11-6 苯酚的^{13}C-NMR

具有吸电子诱导效应和给电子共轭效应的定位基还有 F、Cl、Br、I，但它们与 OH 和 NH_2 等基团不同。通过苯甲酸与对位用 F、Cl、Br 和 I 取代的苯甲酸电离常数的比较可知，对位被卤素取代的苯甲酸的电离常数变大，因此认为卤素与苯环相连时，表现出的静态吸电子诱导效应大于静态给电子共轭效应，总的表现为吸电子效应。这种总体的吸电子效应在偶极矩上和^{13}C-NMR 的 C 化学位移上也有所反映。例如，氯苯的偶极矩正的一端在苯环上。^{13}C-NMR 的 C 化学位移均比苯大，说明环上电子云密度下降，所以卤素使苯环钝化(图 11-7)。又如，氯苯和苯分别进行硝化，其反应速率比为 3×10^{-2}。

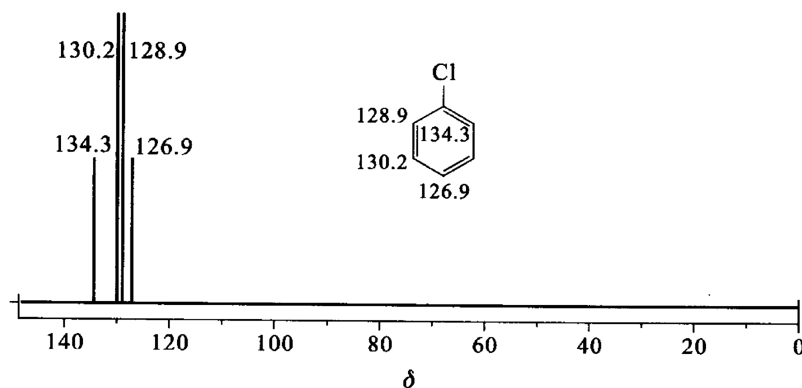
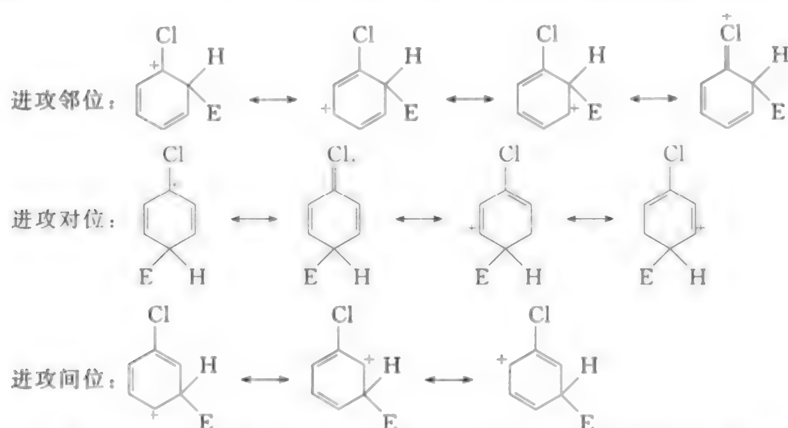


图 11-7 氯苯的^{13}C-NMR

从图 11-7 中可以看出，这类基团的^{13}C-NMR 表现出的电子云密度指示的反应方向与 σ 络合物的稳定性(进攻邻、对位比进攻间位多一个共振杂化体)也是一致的。



(5) 烷基的电子效应(以甲基为例)　$-CH_3$ 与苯环相连时，使苯环上的 C—H 键变成 C—C 键，C 的氧化数由 −1 变成 0，$-CH_3$ 表现出吸电子的诱导效应。这与甲苯的^{13}C-NMR 是一致的，从图 11-8 可以看出，与甲基相连的苯环上的碳的化学位移值是最大的。

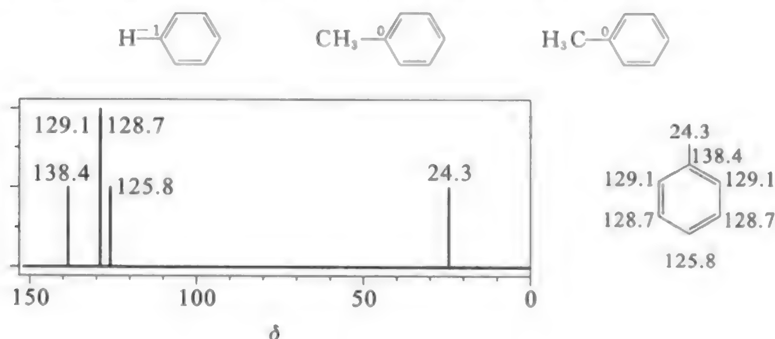


图 11-8　甲基苯的^{13}C-NMR

此外，$-CH_3$ 的 C—Hσ 键轨道与苯环的 π 轨道存在着 σ-p 超共轭效应，见图 11-9。超共轭效应大于诱导效应，结果会使苯环上的电子云密度升高，尤其以对位增加的多，因此甲苯的亲电取代反应比苯更容易。

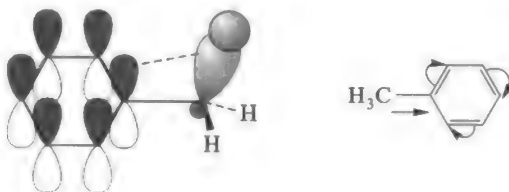
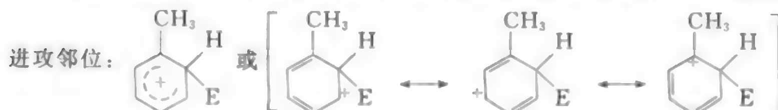
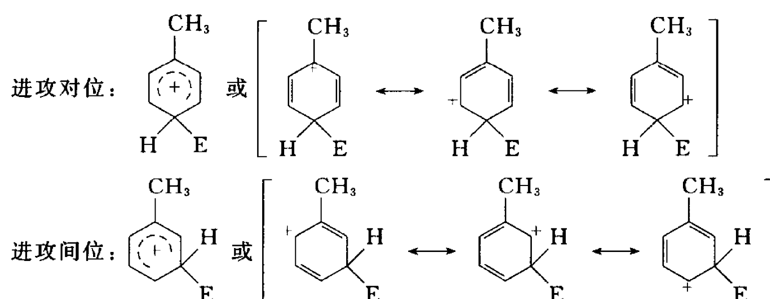


图 11-9　甲苯的 σ-p 超共轭效应

E^+ 进攻 $-CH_3$ 的邻、间、对位时，形成了 σ 络合物中间体的稳定性可用共振杂化体表示：





可以看出，进攻邻、对位时共振杂化体稳定，因为分别有一个共振杂化体的正电荷在叔碳原子上，存在σ-p超共轭效应；而进攻间位，正电荷都分布在仲碳原子上，不存在σ-p超共轭效应，不如前者稳定。因此—CH_3为邻对位定位基。

对于比较复杂的定位基，也可按照以上分类来判断其定位效应。例如，—CH_2OCH_3、—CH_2Cl、—CH_2CN、—CH_2NO_2等基团，也可看成是—CH_3中的一个H分别被OCH_3、Cl、CN、NO_2等取代的结果。它们的吸电子诱导效应的强弱次序为

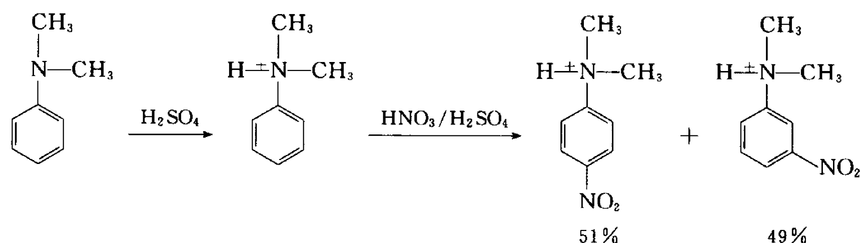


$$NO_2 > CN > Cl > OCH_3 > H$$

另外，—CH_3转变成—CH_2X后，其给电子的诱导效应和超共轭效应仍然存在，它们构成整体后两种影响都起作用。但由于CN、Cl、OCH_3的吸电子诱导效应较弱，故仍属于第一类定位基。

NO_2的吸电子诱导效应较强，故—CH_2NO_2已成为第二类定位基。当硝基甲苯进行硝化时，间位异构体有55%。又如，苯乙烯和苯丙烯酸进行硝化时，硝基主要进入原取代基的邻位和对位。通过这些化合物的很小偶极矩数值可知，静态的诱导效应和共轭效应以及动态的诱导效应虽然是吸电子的，但都不是很强。当对这些化合物进行硝化时动态共轭效应表现为给电子的，NO_2接近邻、对位时需要较小的活化能，因此乙烯基表现为邻对位定位基，即使α-碳原子上连有一些负性基团，间位硝化产物还是很少的；同样，苯丙烯酸硝化时几乎没有间位产物。

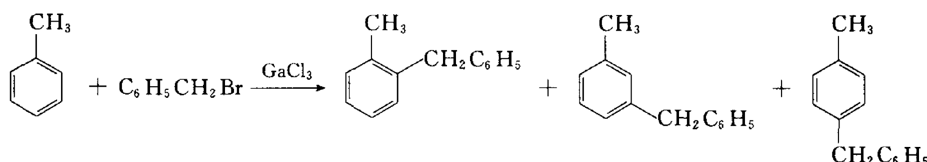
(6) 其他基团 一些基团既不是明显的邻对位定位基，也不是明显的间位定位基。实验证明，NH_3^+，NHR_2^+在苯环上时，产物主要是对位和间位，几乎没有邻位产物。例如，*N*，*N*-二甲基苯胺在硫酸介质中用浓硝酸硝化，得到的邻对位产物比例几乎相等，没有发现间位产物。



2. 动力学控制和热力学控制

前面的讨论中，我们曾假定反应是受动力学控制的，但是，实际上观察到的情况并不完全如此。对于某些取代反应，如芳烃的烷基化反应，在催化剂的作用下，取代基发生位置的迁移，即产

物异构体的分布是受热力学控制的。例如，用 $GaCl_3$ 作为催化剂，于 25 ℃下甲苯与苄基溴进行烷基化反应，就表现出热力学的影响。产物异构体的分布是：



时间/s	x_o/%	x_m/%	x_p/%
0.01	40	21	39
10	23	46	31

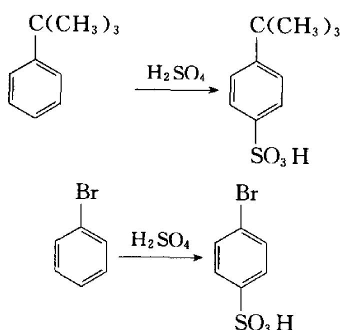
即使极短的反应时间(0.01 s)，异构体的分布是否完全受控于动力学也值得怀疑，因间位异构体的比例已经不少。而在 10 s 之后，则反应完全受热力学控制了，因为热力学稳定的间位异构体已占优势。

另外可逆反应受控于动力学还是热力学还与温度有关。例如，在 60 ℃，萘用浓硫酸进行磺化，几乎完全生成 1－萘磺酸，2－萘磺酸很少，即反应是动力学控制。若反应在 160 ℃进行时，2－萘磺酸大于 80%，即反应受热力学控制。这可通过下列实验所证实：纯的 1－或 2－萘磺酸在浓 H_2SO_4 中加热到 160 ℃，结果生成 80%的 2－萘磺酸和 20%的 1－萘磺酸的平衡混合物。2－萘磺酸比 1－萘磺酸有较大的热力学稳定性。在 1－萘磺酸中，由于体积很大的 SO_3H 与 8 位上 H 之间的空间效应很大，故稳定性降低。

3. 邻位和对位定向比

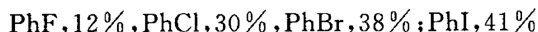
一取代苯的亲电取代反应从反应的概率来看，邻位和对位取代产物之比应为 2∶1。但实验结果并非如此。因为它还受下面因素的制约：

(1) 空间效应　亲电试剂和苯环上原有取代基的体积越大，对位异构体的量越多。例如，叔丁基苯和溴苯的磺化几乎都生成 100%的对位异构体。



(2) 电子效应　卤苯的硝化反应，若从卤原子的空间效应来考虑，由氟到碘邻位产物应逐渐减少，但事实正相反。对于这种事实的一种解释是卤素的吸电子诱导效应和场效应超过了空间效应。由于诱导效应和场效应随距离增加而下降，故对位比邻位所受的影响小。同时这种效应随元素电负性增加而加大，所以电负性最强的氟使邻位的电子云密度降低得最多，从而不利于邻位取代。从氟到碘吸电子诱导效应和场效应显著降低，因此，虽然体积逐渐增大，仍会使邻位异

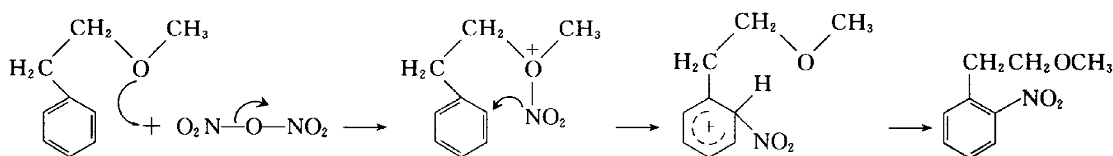
构体增多。卤苯的硝化产生邻位产物比例如下：



PhF,12%,PhCl,30%,PhBr,38%;PhI,41%

(3) 溶剂效应 亲电取代反应通常在极性或非极性溶剂中完成，溶剂的作用在某些例子中是已知的。例如，蒽的乙酰化反应，以 CS_2 为溶剂，主要得到 9 位乙酰化产物，但在硝基苯中，则主要得到 1 位取代物。这是因为 $CH_3COCl-AlCl_3$ 络合物被硝基苯溶剂化，由于体积较大，不利于进攻 9 位，而利于进攻 1 位。又如，取代苯在硝基烷中进行氯化反应时，一般情况下会得到大量的对位异构体。这是因为氯化试剂与溶剂络合后，阻止了对邻位上的进攻。

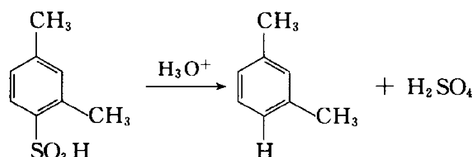
(4) 螯合效应 当环上的取代基与亲电试剂发生配合时，通常发生邻位取代。例如，1-苯基-2-甲氧基乙烷在乙腈中用 N_2O_5 硝化比用 HNO_3/H_2SO_4 硝化有较高的邻/对位比(用 N_2O_5 硝化时，邻位 69%，对位 28%；用 HNO_3/H_2SO_4 硝化时，邻位 32%，对位 59%)。邻位产物较多的原因，被认为是通过螯合作用实现的，即醚中氧上的一对未共用电子与 N_2O_5 中的 NO_2 络合，然后移动到邻位通过六元环状过渡态生成邻位产物。



在加压下，于 125 ℃，苯酚钠与弱的亲电试剂 CO_2 反应，邻位产物占优势，可能是因为在邻位取代的过渡态中，由于螯合作用而得到稳定。在 120 ℃，吡咯与$(NH_4)HCO_3$ 共热生成 2-吡咯甲酸，也是由于同样的原因。

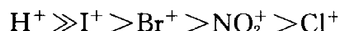
4. 原位取代

在亲电取代反应中，亲电试剂取代苯环上原有取代基称为原位取代。例如：



苯环上原有取代基被取代的难易，取决于离去基团带有正电荷的稳定性或形成产物的难易程度。如叔丁基比甲基容易带有正电荷，且叔丁基正离子容易转变成异丁烯，而甲基正离子则不能，所以叔丁基可被甲基取代；上例中磺酸基被 H 取代，是由于生成的物质空间位阻小而稳定。

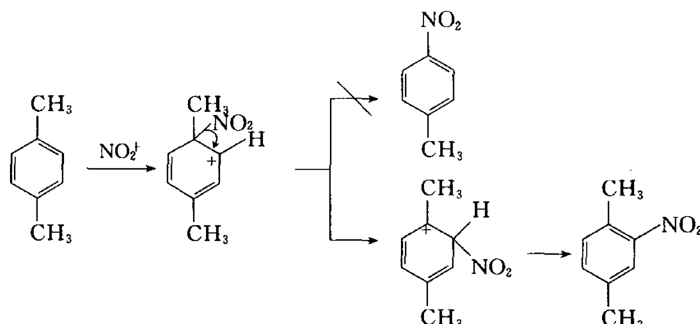
最常见的能发生原位取代的反应，还有芳香族溴化物和碘化物的硝化反应以及叔丁基苯的卤化反应等，Cl 不易以 Cl^+ 存在，故不易离去。实验结果表明，在原位取代中，离去基团的离去能力由大到小的次序是：



$$H^+ \gg I^+ > Br^+ > NO_2^+ > Cl^+$$

亲电取代虽然可以在烷基取代的位置上进行，但烷基通常是难离去的基团，不易离去。例如，在对二甲苯的硝化反应中，虽然 NO_2 进入了甲基所连接的碳原子上，但甲基未被取代，而是

发生了亲电重排，重排后提供了一个氢原子作为离去基团，同时得到正常的取代产物。



11.2.3 取代基效应的定量关系

苯环上原有取代基对于其他基团进入苯环上的位置所产生的影响，称为取代基效应。这种效应通常是很大的，它包括空间效应和电子效应。人们对于分子结构与化学活性之间的关系研究得比较深入，发现了其中的一些定量关系。

1. 分速率因数

分速率因数(partial rate factors)是一种定量表示定位效应的方法，它是一取代苯进行再取代时，在其中一个位置进行取代的速率与苯进行取代的速率之比。

为了计算分速率因数。首先需要测定一取代苯进行再取代时的总速率常数，以及测定苯在同样条件下进行取代时的总速率常数。测定方法，可以在类似的条件下分别进行，也可以采用竞争方法进行。将一取代苯(PhZ)和苯(PhH)的等物质的量的混合物在同一均相溶液中与不足量的亲电试剂反应，从而得到 k_{PhZ}/k_{PhH} 的比值，因为亲电试剂是不足量的，所以产量的比例反映了一取代苯(PhZ)和苯(PhH)的反应速率常数比。再分析从一取代苯所获得的邻、间和对位二取代产物的相对含量，即异构体的分布(通过 HPLC 分析)，此数值可用得到的总取代产物的百分比表示。根据上述的实验结果和分速率因数的定义可计算出分速率因数，计算方法如下：

由实验测得的一取代苯和苯的反应速率常数比是对整个分子而言，且以苯的反应速率为 1。苯有 6 个可被取代的位置，一取代苯有 5 个可取代的位置，其中 2 个邻位，2 个间位和 1 个对位，根据定义分速率因数分别为

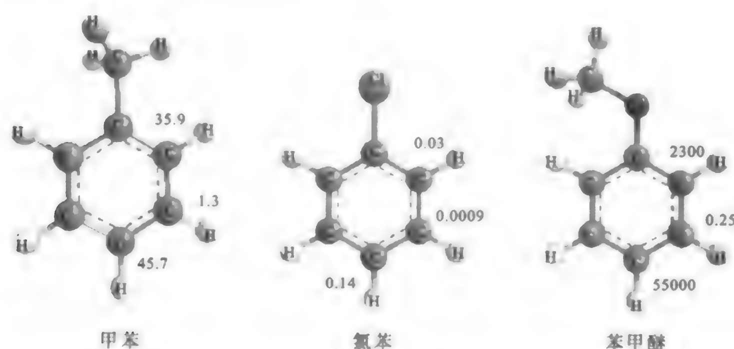
$$f_o=\frac{k_{PhZ}/2}{k_{PhH}/6}\times\frac{w_o}{100}$$

$$f_p=\frac{k_{PhZ}/1}{k_{PhH}/6}\times\frac{w_p}{100}$$

$$f_m=\frac{k_{PhZ}/2}{k_{PhH}/6}\times\frac{w_m}{100}$$

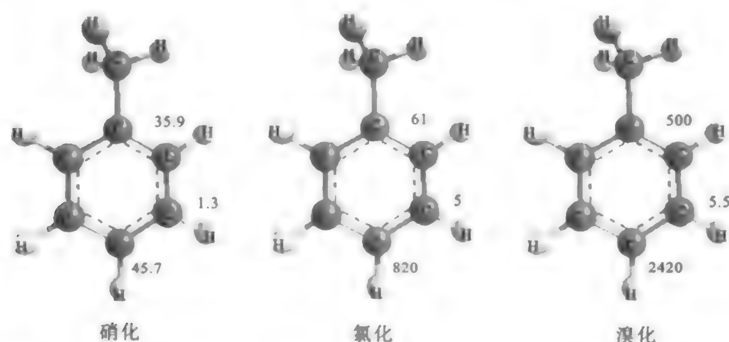
式中，f_o、f_m、f_p 分别代表邻、间、对位上的分速率因数；k_{PhH}，k_{PhZ} 分别代表苯和取代苯的反应速率常数；w_o，w_m，w_p 分别代表取代苯邻、间、对产物的质量分数。

取代苯每一个位置上分速率因数的确定，都是以苯的6个位置的一个为单位（$f_H=1$）比较而得，因此分速率因数是衡量取代苯的某个可被取代位置的反应性的数值。当取代苯某一位置的分速率因数大于1时，说明该位置的活性大于苯，当取代苯某一位置的分速率因数小于1时，说明该位置的活性小于苯。例如，甲苯硝化时，其分速率因数均大于1，说明甲基活化了苯环的所有位置，尤其是邻位和对位。又如，氯苯硝化时，苯环上所有位置的分速率因数都小于1，且间位更小，说明氯原子钝化苯环上所有位置，尤其是间位。然而并非所有的反应苯环上各位置的分速率因数都大于或小于1。例如，苯甲醚化合物苯环上的氢被重氢取代的反应，f_o 和 f_p 大于1，f_m 小于1。因为邻位和对位通过共轭效应被甲氧基活化，间位则因氧原子的吸电子诱导效应而钝化。他们进行上述反应的分速率因数如下：



由以上看出，分速率因数的使用，对于定位效应能给出更为精确的表示，同时，对于不同的反应物进行相同的反应，分速率因数的值不同。它说明不同的反应物对同一试剂的选择性不同，这种选择性称为反应选择性。它表明苯环上原有取代基对某一种亲电试剂使苯环活化或钝化的程度。反应物的选择性高时，通常间位和对位的产率相差比较大。反之，反应物的选择性差时，其间位和对位的产率差值比较小。

另外，同一反应物与不同的亲电试剂进行反应时，分速率因数也不相同。例如，甲苯在硝化、氯化、溴化反应中，它们的分速率因数如下：



这一现象说明同一反应物对于不同试剂来说，邻、间、对三个位置的相对反应速率不同，即选择性不同，这种选择性称为位置选择性。通常位置选择性和反应物选择性是不可分割的。总之，选择性既决定于环上原有取代基，也决定于亲电试剂。表11-1列出了甲苯进行取代反应的分

速率因数。

表 11-1 甲苯进行取代反应的分速率因数*

反应类型	分速率因素		
	f_o	f_m	f_p
硝化反应			
(HNO_3-CH_3COOH)	38.9	1.3	45.7
卤代反应			
(Cl_2-CH_3COOH)	617	5	820
(Br_2-CH_3COOH)	600	5.5	2420
质子交换反应			
($H_2O-H_2SO_4$)	83	1.9	83
($H_2O-H_2SO_4-CF_3COOH$)	330	7.2	313
酰基化反应			
($PhCOCl-AlCl_3-C_6H_5NO_2$)	32.6	5	831
($CH_3COCl-AlCl_3-ClCH_2CH_2Cl$)	4.5	4.8	749
烷基化反应			
($CH_3Br-GaBr_3$)	9.5	1.7	11.8
$(CH_3)_2CHBr-GaBr_3$	1.5	1.4	5.0
($PhCH_2Cl-AlCl_3$)	4.2	0.4	10

* 此表摘自 Carey F A, Sundberg R J. Advanced Organic Chemistry. 4-th Edition. New York, 2000;564。

2. 反应活性与选择性

反应活性与选择性和过渡态在反应进程中出现的早晚有关。当亲电试剂的活性足够大时，每次碰撞都是有效碰撞，导致取代反应发生，亲电试剂几乎没有选择性，分速率因数服从统计规律。这可以从反应进程中过渡态出现的位置看出，由于活性较大的亲电试剂容易与反应物作用，所需活化能较小，过渡态出现较早，如图 11-10 所示。

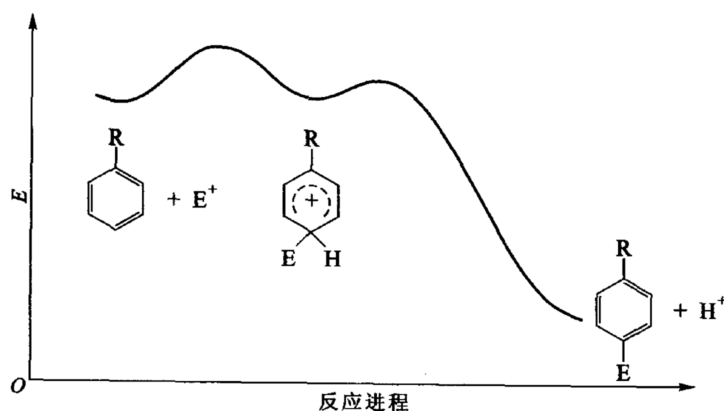


图 11-10 反应过渡态

从图 11-10 可以看出，σ 络合物在能量上与反应物接近，故结构也接近。即由于 σ 络合物出现较早，亲电试剂与反应物未完全形成新键，正电荷在苯环上是弱的，故原有取代基对正电荷的分散所起的作用较小，因此反应主要依赖于亲电试剂的活性，而受反应物苯环上原有取代基的影响较小，即反应主要受控于动力学因素。

当亲电试剂的活性较小时，每次碰撞不全是有效碰撞，反应主要决定于一取代苯中取代基的电子效应对邻、间和对位与亲电试剂键合的相对能力。这也可以从反应进程中过渡态出现的位置看出，由于活性较小的亲电试剂不易与反应物作用，所需活化能较大，过渡态出现较晚，如图 11-11 所示。

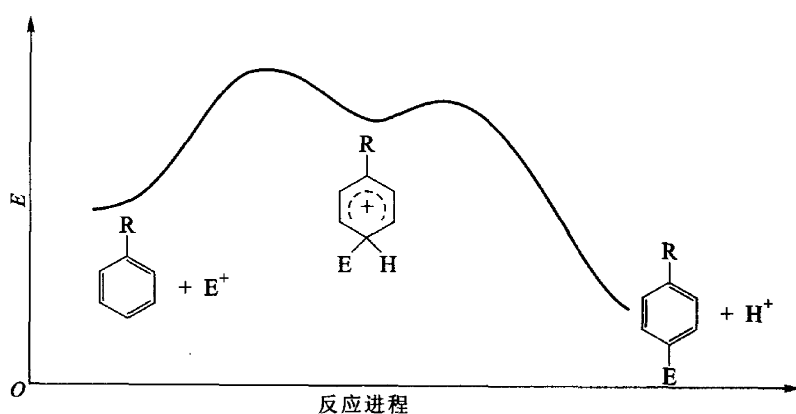


图 11-11　反应过渡态

从图 11-11 可以看出，σ 络合物在能量上与反应物相差较大(与图 11-9 相比)，故结构上相差也很大，此时亲电试剂与苯环生成的 σ 络合物有新键形成，苯环上出现了真正的正电荷，因此取代基将对正电荷产生较大的影响。由于亲电试剂进攻环上的位置不同，取代基对正电荷的分散程度不同，即过渡态的稳定性不同，因此选择性不同，分速率因数的相对值将出现较大的差别。

值得注意的是，相对选择性最好是对比 f_m 和 f_p，因为 f_o 除受电子效应影响外，还受取代基和进攻试剂的立体效应影响。

已知一取代苯的分速率因数之后，可以预测多取代苯进行反应时所得异构体的比例。已知甲苯相对于苯的乙酰化反应的分速率因数后，可计算出间二甲苯相对于苯的乙酰化反应的分速率因数。在计算每一个位置的分速率因数时，两个甲基对该位置的作用，被看成是相当于甲苯中两个甲基作用的加合。由于两个分速率因数之和被认为是活化能的加合，所以：

$$\Delta E=\Delta E_p+\Delta E_o$$

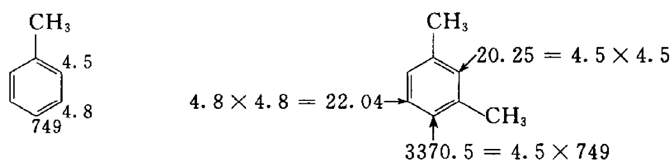
式中，ΔE 代表间二甲苯中的四个位置的活化能，ΔE_p 代表甲苯对位的活化能，ΔE_o 代表甲苯邻位的活化能。活化能与反应速率常数的对数有关，根据 Arrhenius 公式得：

$$RT\ln k=RT\ln k_o+RT\ln k_p$$

$$\ln f=\ln f_o+\ln f_p=\ln f_o f_p$$

$$f=f_o f_p$$

故二甲苯每一位置上的分速率因数等于甲苯中两个甲基相对位置的分速率因数的乘积。根据甲苯乙酰化反应的分速率因数，求出间二甲苯相对于苯的乙酰化反应的分速率因数如下：



通过分速率因数也可以计算出各位置所生成的产物百分数，且与实验结果比较吻合，如表 11-2 所示。

表 11-2 间二甲苯乙酰化产物异构体分布

位 置	异构体分布/%	
	（计算值）	（测定值）
2	0.30	0
4	99.36	97.5
5	0.34	2.5

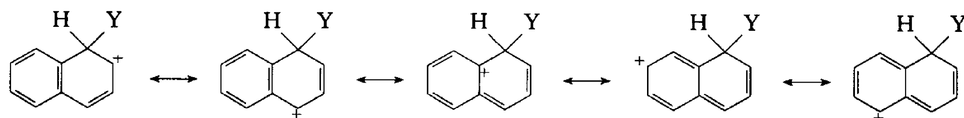
值得注意的是，在很多情况下，多取代苯中的取代基对某位置的作用，并不是各个取代基单独作用的简单吻合。例如，1，2，3-三取代苯进行反应时，利用上述方法可以预言将生成 35%的 5 位取代物和 65%的 4 位取代物。但乙酰化反应的结果，却生成 79%的 5 位取代物和 21%的 4 位取代物。

11.3 稠环芳烃的亲电取代反应

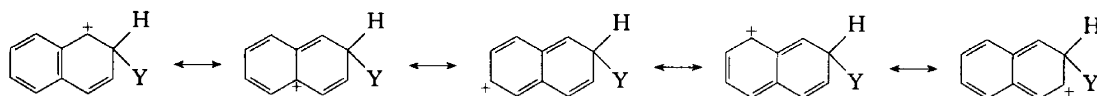
11.3.1 萘的亲电取代反应

萘可以进行卤化、硝化、磺化等亲电取代反应。萘的 α 位活性比 β 位大。所以取代反应一般得到 α-取代物。亲电取代反应中，萘的 α 位活性大于 β 位，一般可以用中间体碳正离子的稳定性及其形成过渡态时的活化能高低来解释。

当萘的 α 位被取代时，中间体碳正离子的结构用下列共振结构形式来表示：



β 位被取代时，中间体碳正离子的结构式表示如下：

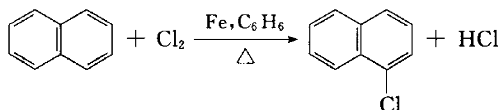


在 α 位取代的共振结构式中，第一，第二两个共振结构式中保持了一定的苯环结构，它们的能量比较低，在共振杂化体中的贡献比较大。在 β 位取代的共振结构中，只有第一个的结构保持了苯环的结构，它的能量低，贡献大。其余四个共振结构的能量都比较高，β 位取代的中间体碳正离子在形成过渡态时活化能也高。因此萘的取代一般发生在 α 位。

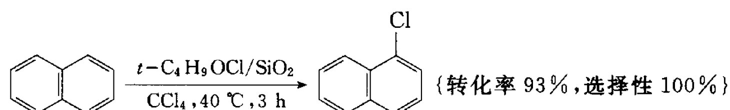
1. 取代反应

萘与苯相近，可以进行四大亲电取代反应。

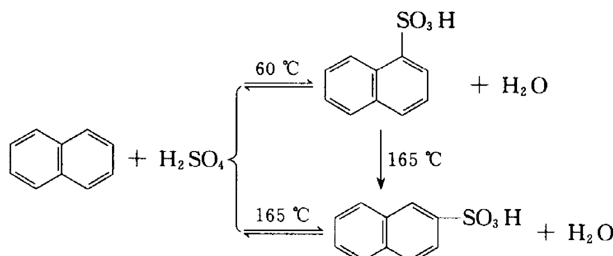
(1) 卤代反应　在 Fe 或 $FeCl_3$ 存在下，将 Cl_2 通入萘的苯溶液中，主要得到 α-氯萘。



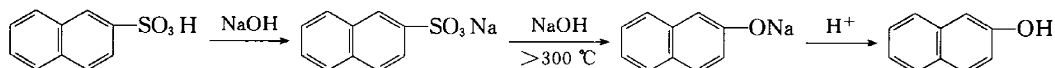
α-氯萘为无色液体，沸点 259 ℃，可作为高沸点的溶剂和增塑剂。次卤酸丁酯负载到 SiO_2 上是近年来开发的一种新的氯化剂，与芳烃的反应条件温和，转化率高，选择性好。例如：



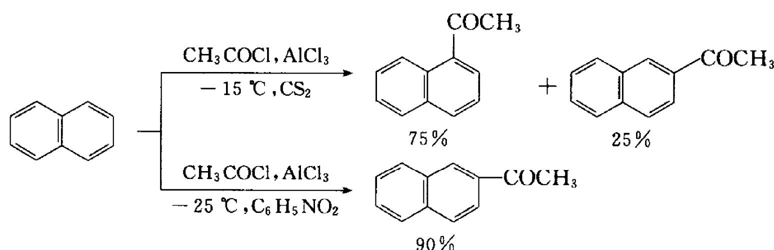
(2) 磺化反应　萘在较低温度 60 ℃磺化时，主要生成 α-萘磺酸；在较高温度(160 ℃)磺化时，主要生成 β-萘磺酸。α-萘磺酸与硫酸共热到 160 ℃时，也变成 β-萘磺酸：



因为磺基易被其他基团取代，故高温制得的 β-萘磺酸是制备某些 β-取代萘的中间产物。例如，β-萘磺酸的碱熔制备 β-萘酚：

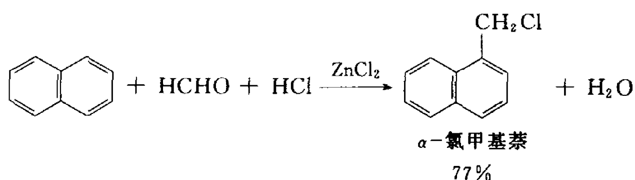


(3) 酰基化反应　萘的酰基化反应产物与反应温度和溶剂的极性有关。低温和非极性溶剂中(如 CS_2)主要生成 α-取代产物，而在高温及极性溶剂中(如硝基苯)主要生成一取代产物：



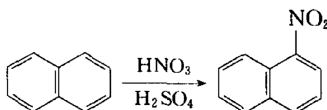
这是因为在非极性溶剂中，酰基碳正离子与溶剂化物的体积较大，温度较高时进入 β 位；但在非极性溶剂中则进入活泼的 α 位。

(4) 氯甲基化反应　在无水氯化锌的催化下，萘与甲醛及浓盐酸反应时，主要产物是 α－氯甲基萘。



α－氯甲基萘分子中的—CH_2Cl 基，与 $C_6H_5CH_2Cl$ 分子中的—CH_2Cl 基一样，容易转化成为 CH_2OH 等基团。因此，α－氯甲基萘的 α 系列衍生物在合成中有着重要的地位。

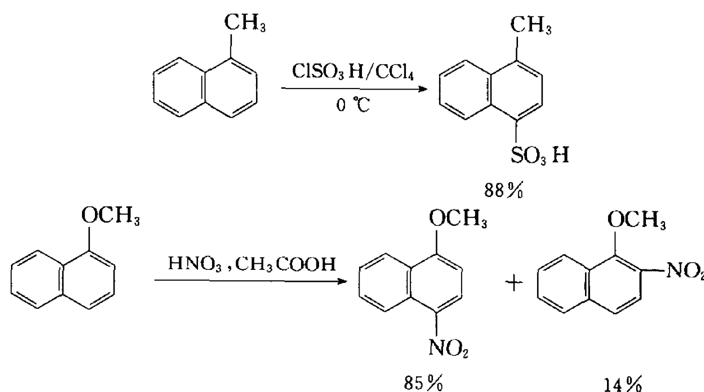
(5) 硝化反应　萘的硝化反应可用浓 H_2SO_4/HNO_3 完成，主要产物是 α－硝基萘。



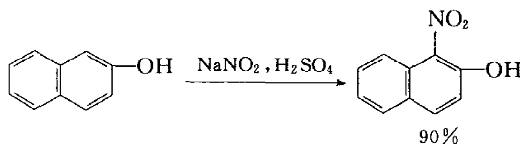
2. 亲电取代反应规律

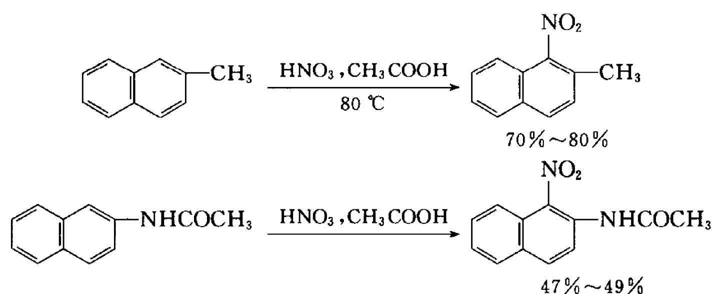
当一取代萘再进行亲电取代反应时，新的基团既可进入已有取代基的环上（同环取代），也可进入到另一个环上（异环取代）。另外，与一取代苯相比，一取代萘将有七个不同的位置可被进一步取代，所以，一取代萘的取代基的定位效应比一取代苯复杂得多。根据实验结果，可归纳出以下几条规则：

(1) 萘环上原有的取代基为活化苯环的邻对位定位基　如果原有取代基处于 1 位（α 位），则新引入的基团主要进入到同环的 4 位。例如：

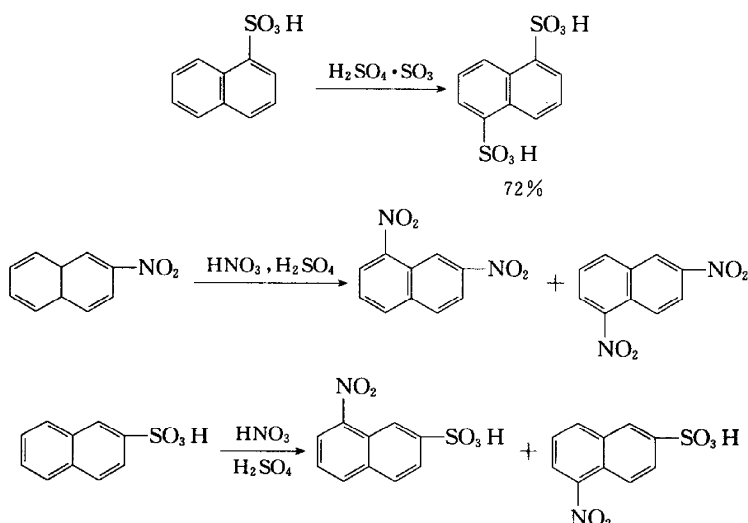


如果原有的取代基在 2 位（β 位），则新引入的基团主要进入到同环 1 位。例如：

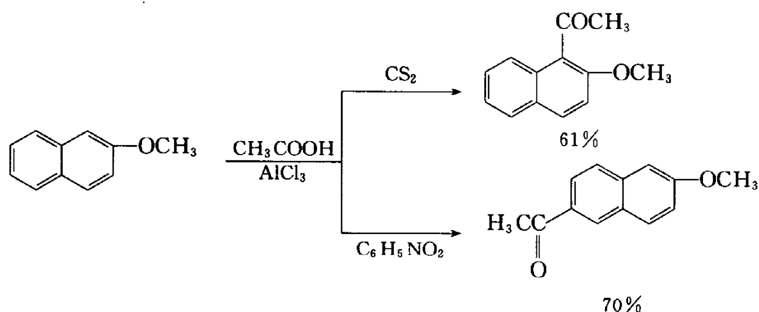




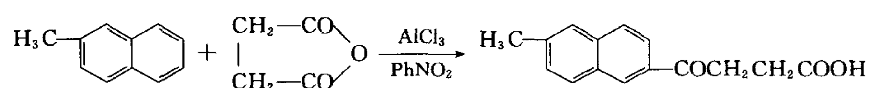
(2) 萘环上原有取代基是钝化苯环的间位定位基　原有取代基无论是在萘环的 α 位(1 位)还是 β 位(2 位),新引进的基团主要进入到异环的 5 位或 8 位。例如：



在一取代萘的亲电取代反应中,影响第二个取代基进入萘环的位置的因素较多。除原有的取代基外,亲电试剂、溶剂和温度也都有明显的影响。例如,β-萘甲醚在进行 Friedel-Crafts 乙酰化反应时,由于溶剂不同,乙酰基进入萘环位置不同。



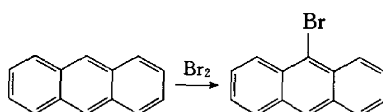
当引入第二个取代基的体积较大时,由于产生的立体位阻较大,第二个取代基进入萘环的位置出现一些特殊情况。



11.3.2 其他稠环芳烃的亲电取代反应

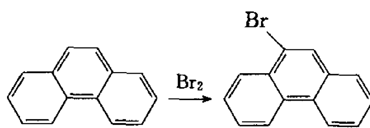
1. 蒽的亲电取代反应

蒽的亲电取代反应主要发生在 9,10 位,例如:



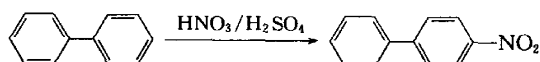
2. 菲的亲电取代反应

菲的亲电取代反应也主要发生在 9,10 位,如:

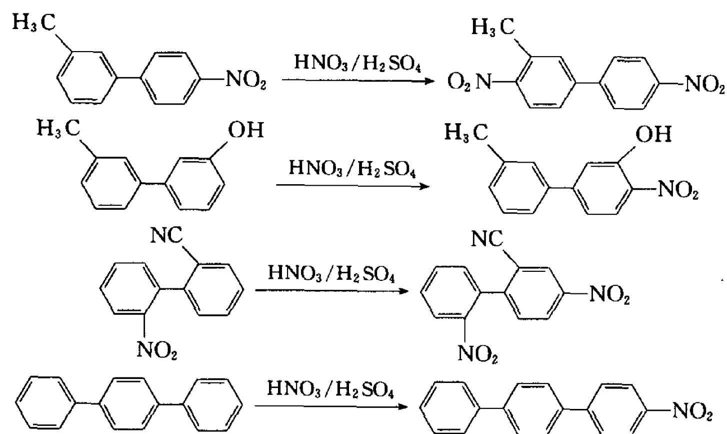


3. 联苯类亲电取代反应

可将苯基看成是取代基,主要产物是对位。如对位被取代,反应发生在邻位:



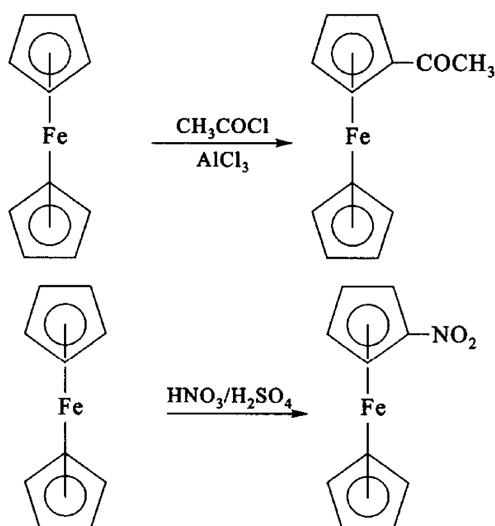
若两个环上连有不同基团,按第一类定位基大于第二类定位基;同类定位基第一类定位基按强弱顺序,强者优先;第二类定位基按弱强顺序,弱者优先。例如:



11.4 其他芳香烃上的亲电取代反应

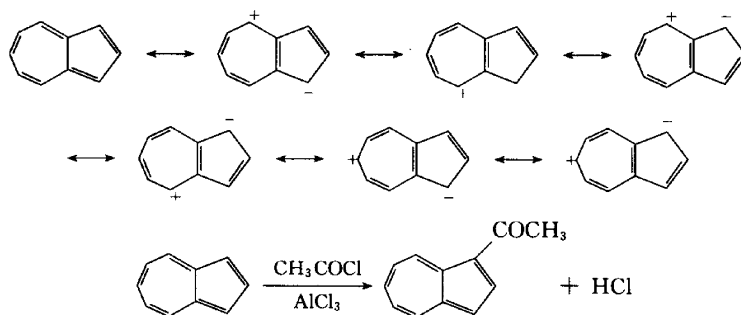
11.4.1 金属茂类化合物的亲电取代反应

金属茂类化合物有很好的芳香性，易发生亲电取代反应，如二茂铁类物质：



11.4.2 轮烯类芳烃的亲电取代反应

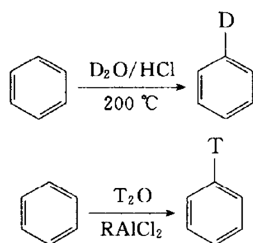
最典型的轮烯是薁，它可以进行亲电取代反应，也可以进行亲核取代反应。亲核取代反应发生在七元环上，亲电取代反应发生在五元环上：



11.5 反应实例

11.5.1 氘和氚作为亲电试剂

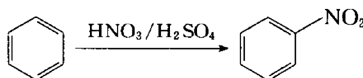
芳烃在 HCl 和 D_2O 中，于 200～300 ℃很容易发生氘代反应，苯酚在 D_2O 中加热，可使邻对位的 H 发生氘代反应。使用 $RAlCl_2$ 为催化剂，在 T_2O 中可得到氚代苯。



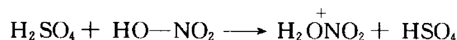
11.5.2 氮作为亲电试剂

1. 硝化反应

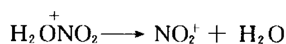
无论是易硝化的还是难硝化的芳烃，一般均可用混酸硝化。对于特别活泼的芳烃，如酚和胺类，可只用 HNO_3 硝化，如使用混酸硝化，反应太剧烈。如需在无水条件下反应，可在 P_2O_5 存在下，使用 N_2O_5/CCl_4 进行。另外，使用 CH_3COONO_2-CH_3COOH 进行硝化，可以得到高产率的产物。



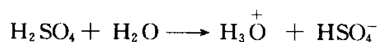
混酸中的硝酸作为碱，从酸性的硫酸中接受一个质子，形成质子化的硝酸，后者分解成硝酰正离子：



$$H_2SO_4 + HO{-}NO_2 \longrightarrow H_2\overset{+}{O}NO_2 + HSO_4$$



$$H_2\overset{+}{O}NO_2 \longrightarrow NO_2^+ + H_2O$$

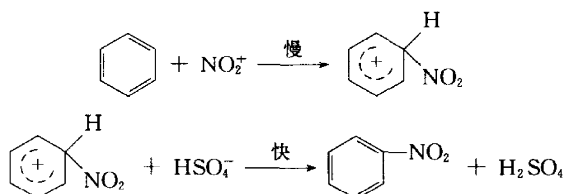


$$H_2SO_4 + H_2O \longrightarrow H_3\overset{+}{O} + HSO_4^-$$

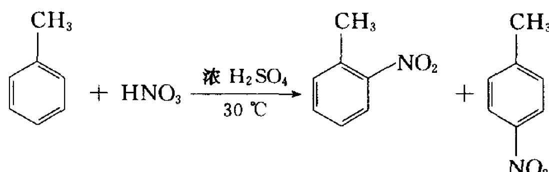


$$2H_2SO_4 + HO{-}NO_2 \longrightarrow NO_2^+ + H_3\overset{+}{O} + 2HSO_4^-$$

凝固点降低和光谱分析已经证实，在混酸中存在着上述平衡。硝化反应是由硝酰正离子的进攻引起的。



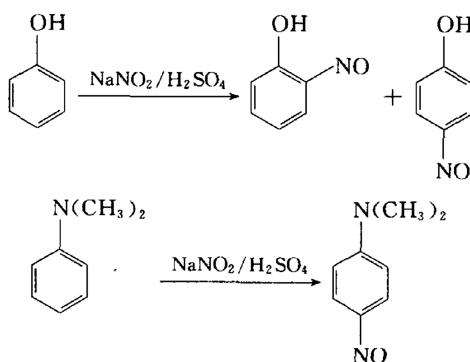
烷基苯进行硝化反应比苯容易，主要生成邻位及对位硝基烷基苯。例如：



由于大量使用混酸，造成了污染环境。负载型硝化剂如硝酸铜负载到酸性白土上，称为黏土铜试剂的开发已取得一定成果。用 N_2O_5 作为硝化剂也有着美好的前景。

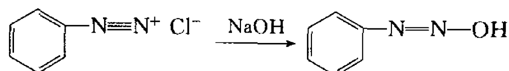
2. 亚硝化反应

因为亚硝基活性较小，只有硝基活性的 10^{-14}，只有活性较大的芳烃，如苯酚或 N,N-二烷基苯胺可以发生亚硝化反应。

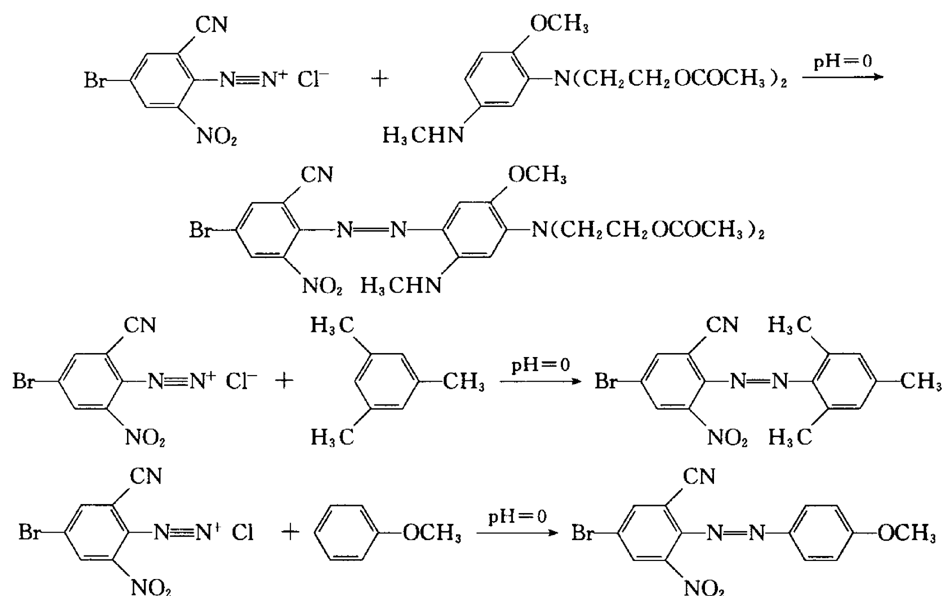


3. 重氮偶联反应

因为重氮基是一个弱的亲电试剂，活性较大的芳烃，如苯酚或苯胺可以发生偶联反应。pH 对反应有较大影响，苯胺进行偶联反应需在弱酸性介质中进行。若 pH 太低，氨基的活性下降，反应不能发生。苯酚进行偶联反应需在弱碱性介质中进行，以使苯酚产生更多的酚氧离子，增加反应的活性。若 pH 太高，重氮盐转化成羟基重氮盐，活性下降，反应不能发生。

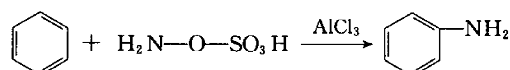


苯环上带有吸电子基的重氮盐活性较高不稳定，必须在强酸介质中与胺类物质偶联，也可以与活性较低的非胺类、非酚类发生偶联反应。例如：

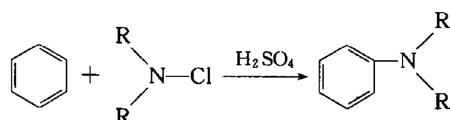


4. 直接氨解

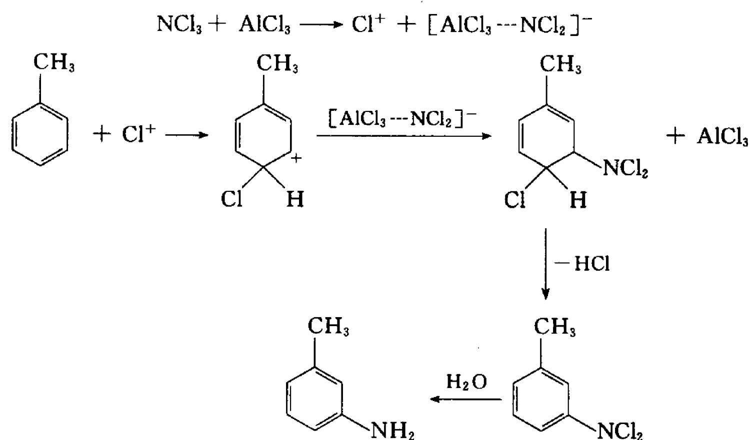
在 $AlCl_3$ 存在下，羟胺磺酸酯与苯反应，可以得到苯胺，但收率较低。



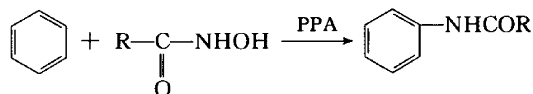
在浓硫酸存在下，使用 $R_2N—Cl$ 与苯反应，可以得到 50%～90%的取代芳胺。



在 $AlCl_3$ 存在下，甲苯与 NCl_3 反应，得到间甲苯胺氯代物。



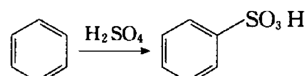
在多聚磷酸(PPA)存在下,过量的羟肟酸与苯反应,可得到较好收率的酰化苯胺。



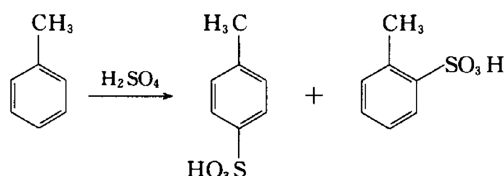
11.5.3 硫作为亲电试剂

1. 磺化反应

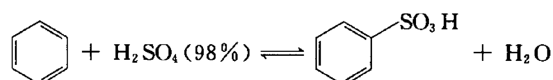
磺化反应是常见的亲电取代反应,常用的磺化剂有:浓 H_2SO_4、$ClSO_3H$、H_2SO_4、SO_2、SO_3 等。



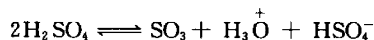
烷基苯比苯容易发生磺化反应,生成邻、对位取代物。例如:



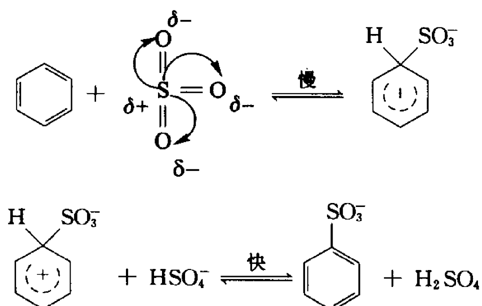
与卤化和硝化反应不同,磺化反应是一个可逆反应。

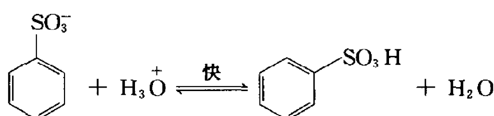


磺化反应的历程:苯用浓硫酸磺化,反应很慢。若用发烟硫酸磺化,在室温下即可进行,故认为磺化试剂很可能是三氧化硫(也有人认为是$^+SO_3H$),在硫酸中也可能产生三氧化硫:



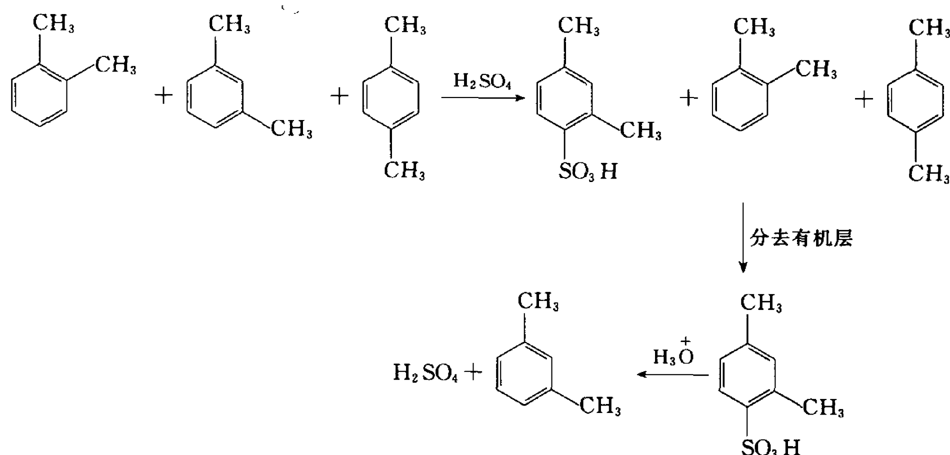
三氧化硫因为极化使硫显正电性,通过硫进攻苯环。在浓硫酸中,磺化反应历程可能如下:





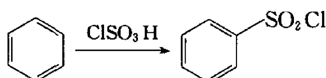
用硫酸磺化，产生大量废酸，消耗大量的水，对环境造成污染，故现已逐渐被三氧化硫取代。用三氧化硫作磺化剂，其优点是反应快，磺化效率高，废物少。一般有四种工艺：气态三氧化硫法、液态三氧化硫法、溶剂三氧化硫法及三氧化硫络合物法。实验室使用的 SO_3 可用发烟硫酸蒸馏法得到(小心)！

磺化反应是可逆反应，利用该反应可分离、纯化芳烃。例如，工业上分离二甲苯的混合物正是利用邻、间、对二甲苯的活性不同将间二甲苯分离出来的。因为在室温下，间二甲苯的活性高于邻位及对位，生成的磺化物溶于酸中，邻位及对位二甲苯反应较少，经水解后，可得到较纯的间二甲苯。

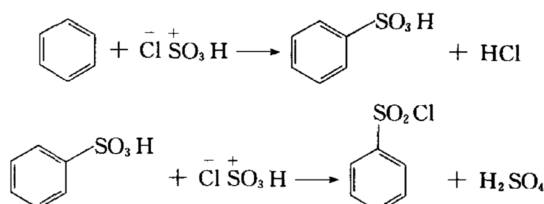


2. 氯磺化反应

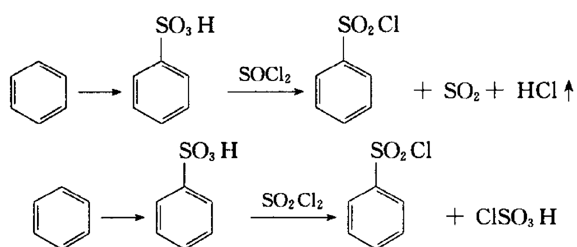
使用氯磺酸与苯反应，很容易得到苯磺酰氯。



其反应历程为

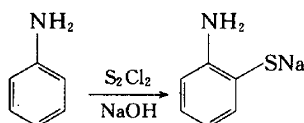


向内加入 $SOCl_2$ 或 SO_2Cl_2，可使产率提高，原因如下：



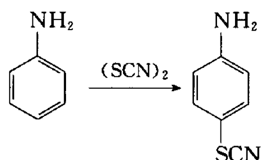
3. Herz 反应

用碱处理 S_2Cl_2，可得到苯硫酚盐。例如：



4. 硫氰化反应

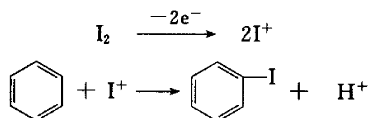
用$(SCN)_2$处理苯胺或苯酚，可直接得到硫氰酸苯酯。例如：



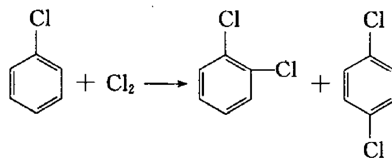
11.5.4 卤素作为亲电试剂(氯代和溴代反应)

不同的卤素与苯发生取代反应的活泼顺序是：氟>氯>溴>碘。其中氟化反应很猛烈；碘化反应不仅较慢，同时生成的碘化氢是一个还原剂，使反应成为可逆反应，且以逆反应为主，因此氟化物和碘化物通常不用此法制备。

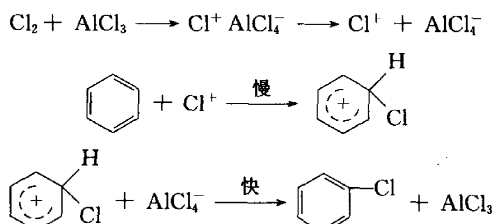
苯与碘的反应，需要在氧化剂（如 HNO_3）存在下进行，氧化剂的作用是产生碘正离子：



在较强烈的条件下，卤素可继续与卤苯作用生成二卤苯，其中主要生成邻位和对位取代物：



卤代反应的历程：无催化剂存在时，苯与溴或氯并不发生反应，因此苯不能使溴的四氯化碳溶液褪色，然而在催化剂如 FeX_3 存在下，则生成溴苯或氯苯。催化剂（如 $AlCl_3$）的作用是首先与卤素（Cl_2）生成配合物，产生 Cl^+ 离子作为亲电试剂进攻苯环，形成 σ 络合物和 $AlCl_4^-$ 离子。最后 σ 络合物失去一个质子生成氯苯。与此同时，从 σ 络合物中分解出来的质子与 $AlCl_4^-$ 作用，生成 HCl 并使催化剂 $AlCl_3$ 再生。



最近国内开发了一种氯化精馏工艺，边氯化边分离，将普通精馏塔的精馏段作氯化反应器，将提馏段作分离器，一氯代选择性在98%以上。采用该工艺不用洗涤，无废水排放，接近绿色化学工艺。

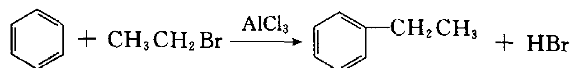
F_2 不可直接与苯反应（反应太剧烈），使用 XeF_2 可得到低收率的氟苯。

11.5.5　碳作为亲电试剂

1. 烷基化反应

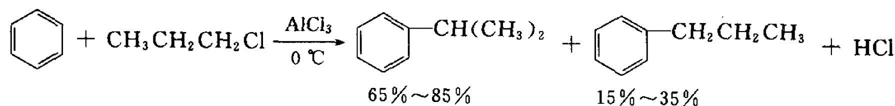
在无水三氯化铝等催化剂的作用下，芳烃与卤代烷或酰卤等作用，环上的氢原子被烷基和酰基取代的反应分别叫做烷基化反应和酰基化反应。卤代烃、烯烃、醇、醚、醛、酮等可用作烷基化试剂，酸、酰卤、酸酐等作酰基化试剂。这两种反应是法国有机化学家 Friedel 和美国化学家 Crafts 两人共同发现的，统称 Friedel-Crafts 反应，简称傅氏反应。

烷基化反应是在芳环上引入烷基的重要方法，应用较广，如乙苯、异丙苯和十二烷基苯等的合成。在无水 $AlCl_3$ 存在下，苯与溴乙烷反应生产乙苯：

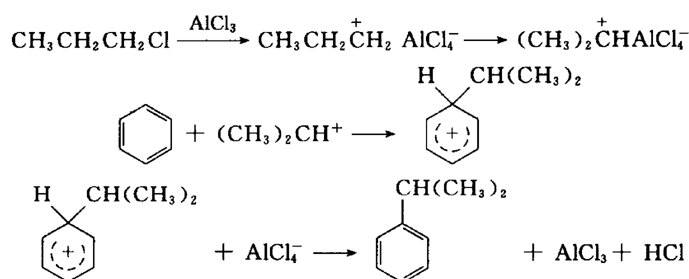


生成的烷基苯再进行烷基化反应比苯更容易。因此，烷基化反应需要过量的苯才能得到一烷基化产物，否则产生多烷基苯的混合物。

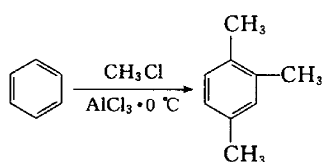
烷基化反应是合成烷基苯的重要方法。在合成反应中，烷基化试剂含三个或三个以上碳原子时，烷基容易发生异构化反应。例如：



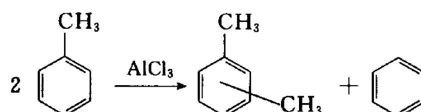
由于在烷基化反应中，进攻的亲电试剂是碳正离子，而碳正离子易重排，所以主要生成异构的取代苯，其反应历程如下：



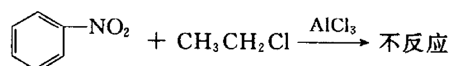
烷基化反应经常有多元取代物生成，例如：



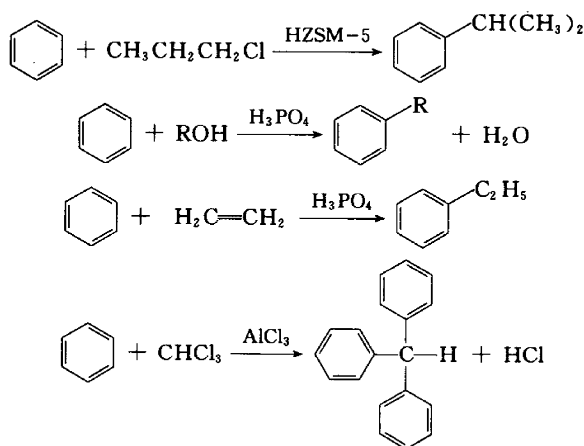
由于烷基化反应是可逆反应，故常常伴随着歧化反应，即一分子烷基苯脱烷基，另一分子增加烷基。



目前工业上利用甲苯歧化反应增产苯和二甲苯；一般情况下，苯、烷基苯、卤苯、苯基醚可发生烷基化反应，硝基苯等第二类定位基取代苯及部分第一类定位基取代苯不能发生烷基化反应。例如：



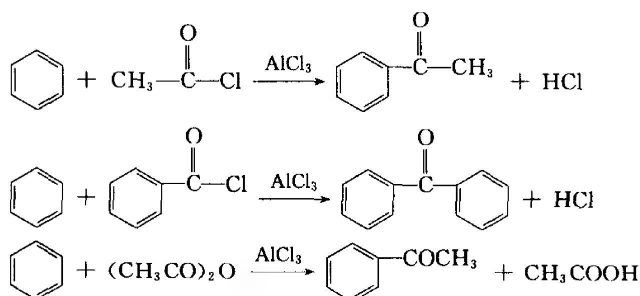
利用烯烃、醇为烷基化试剂时，可用酸作催化剂；当使用多卤化物为烷基化试剂时，可得到多苯烷烃，反应如下：



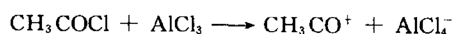
烷基化反应的特点是：反应可逆；活化苯，容易生成多烷基苯；当烷基大于三个碳原子时，易发生烷基的异构化反应，其主产物不是直链烷基取代的苯；烷基化试剂可用卤代烃、醇、烯烃等；硝基苯等第二类定位基取代苯及部分第一类定位基取代苯不能发生烷基化反应。

2. 酰基化反应

在 Lewis 酸催化下，苯与酰卤等反应是制备芳酮的重要方法。常用的酰基化试剂有酰卤、酸酐等。例如：



在这类反应中 $AlCl_3$ 的催化作用是产生酰基正离子。例如：

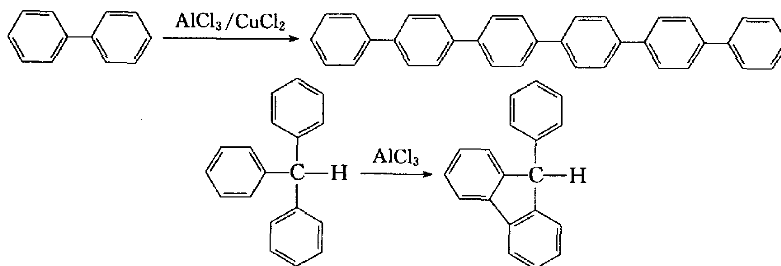


$$CH_3COCl + AlCl_3 \longrightarrow CH_3CO^+ + AlCl_4^-$$

酰基化反应是一个十分有用的反应，酰基化反应不能生成多元取代产物，也不发生酰基异构现象，酰基化产物为芳酮，如果用酸酐为酰基化试剂，还生成羧酸，这些含有酰基的产物、副产物都能与 Lewis 酸络合，消耗催化剂，因此，酰基化反应用的催化剂 Lewis 酸要比烷基化反应多，至少是酰基化试剂的 2 倍以上。利用酰基不发生异构的特点，先合成烷基芳基酮，再还原羰基，可制取长链正构烷基苯。与烷基化反应相似，当芳环上有硝基、磺基等强吸电子取代基时，不能发生酰基化反应。

3. Scholl 反应

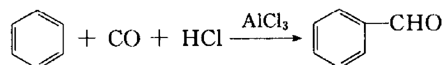
Scholl 反应也称为 Friedel－Crafts 芳基化反应。两个芳基分子通过用 Lewis 酸处理发生偶联，该反应可能是通过芳环的质子化过程。例如：



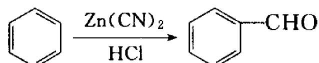
4. Gatterman－Koch 反应

在 CO－HCl(相当于甲酰氯)和 $AlCl_3$ 存在下，苯环上可被甲酰化，该反应被称为 Gatterman－

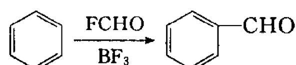
Koch 反应。如果环上有 OH、OR 以及第二类定位基时，反应不能进行。



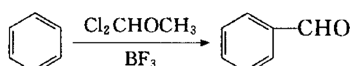
使用 $Zn(CN)_2-HCl$ 作为甲酰化试剂，也可以向苯环上引入甲酰基，该反应被称为 Gatterman 反应。当苯环上有 OH 或 OR 基时，反应可顺利完成。



与甲酰氯相比，甲酰氟是稳定的，使用 BF_3 为催化剂，可顺利完成甲酰化反应。该反应适合苯、烷基苯、卤苯和萘的甲酰化反应。

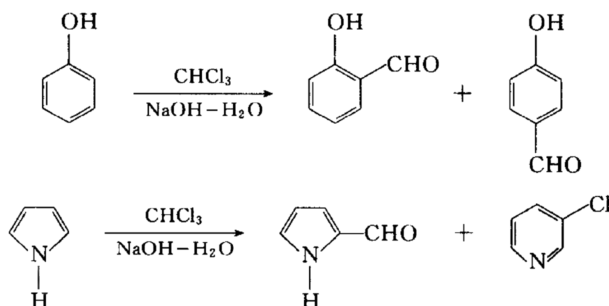


使用 $Cl_2CHOCH_3-AlCl_3$ 也可以顺利地完成甲酰化反应，但 Cl_2CHOCH_3 毒性较大。



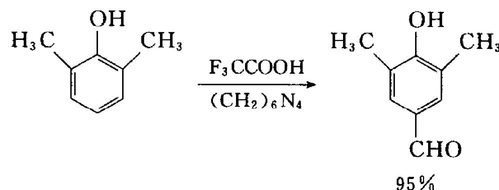
5. Reimer-Tieman 反应

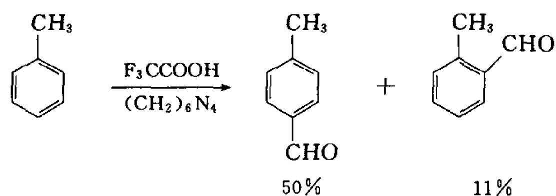
在 $CHCl_3-NaOH$ 体系中，酚类、吡咯可发生甲酰化反应，如使用固体碱，收率会大大提高，但反应比较激烈，需要严格控制反应条件，以免发生危险。例如：



6. Duff 反应

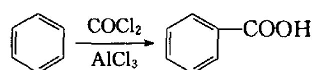
使用活泼的芳香化合物和乌洛托品反应，可生成苯甲醛及取代物，但收率较小；使用 F_3CCOOH 作为催化剂，不仅可以提高收率，而且可以扩展到一般活性的芳烃。



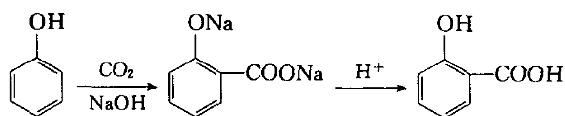


7. **羧化反应**

使用 $COCl_2-AlCl_3$ 试剂，可使苯环直接羧化生成苯甲酸。

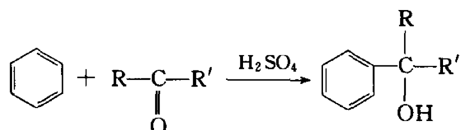


苯酚和 CO_2 在碱性介质中反应可生成水杨酸，该反应被称为 Kolbe－Schmitt 反应。

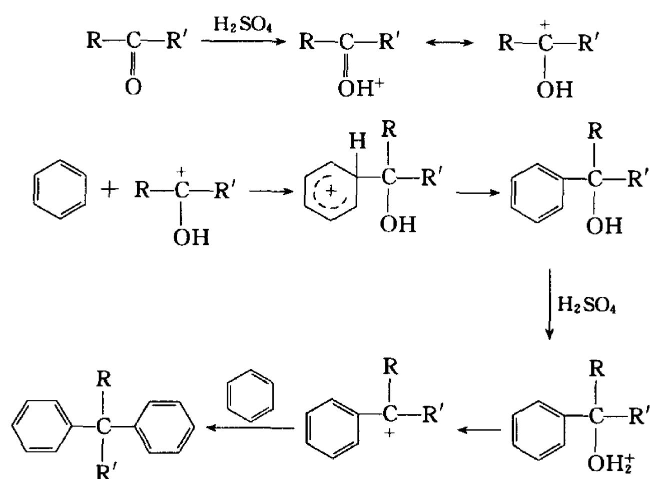


8. **羟烷基化反应**

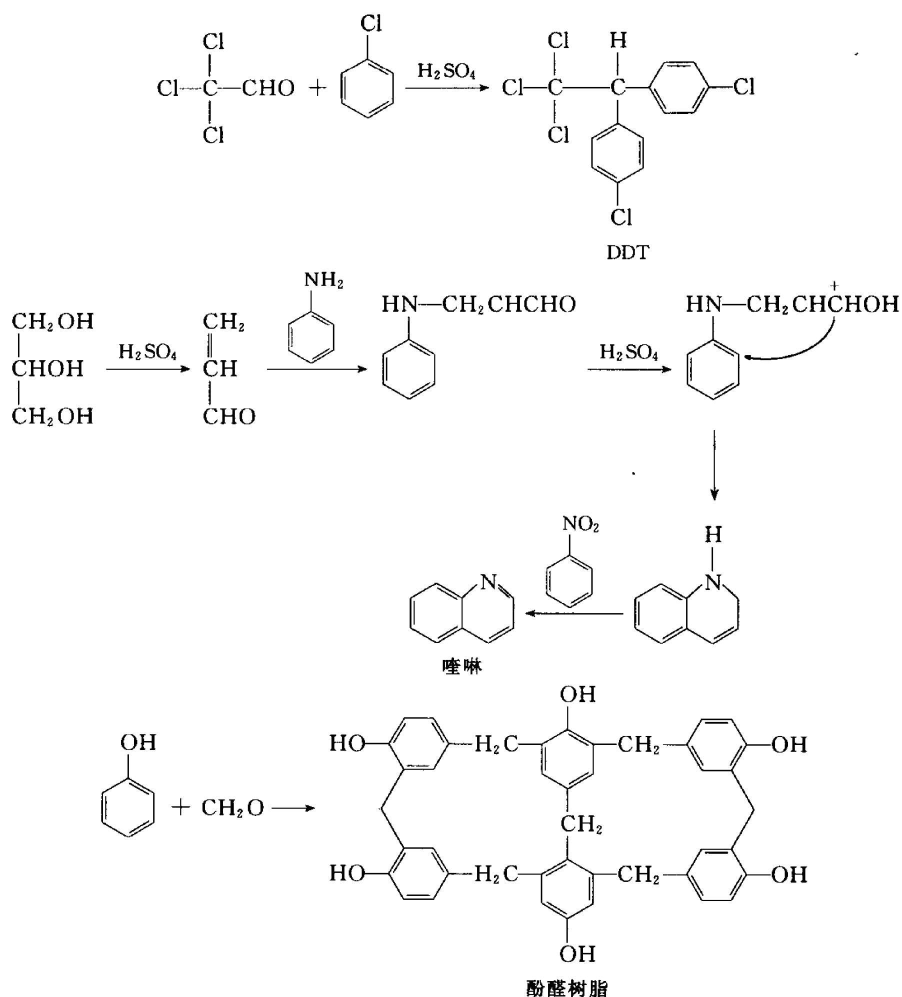
在浓硫酸存在下，利用醛酮作烷基化试剂，可在芳环上引入羟烷基。



其反应历程是：

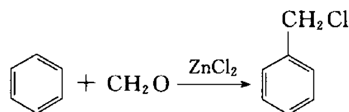


DDT、喹啉、酚醛树脂和一些关环反应均属于此类反应。例如：



9. 氯甲基化反应

在无水 $ZnCl_2$/HCl 存在下，芳烃与甲醛反应，结果苯环上的氢被氯甲基（—CH_2Cl）取代，称为氯甲基化反应(chloromethylation)。例如：

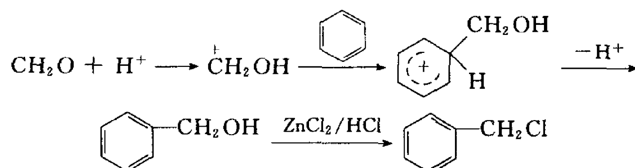


若用其他脂肪醛代替甲醛，同样可以反应，生成氯烷基化产物。氯甲基化反应很重要，因为氯甲基很容易转化为羟甲基（—CH_2OH）、氰甲基（—CH_2CN）、醛基（—CHO）、羧甲基（—CH_2COOH）、氨甲基（—CH_2NH_2）等，这在有机合成上可方便地将芳烃转化成相应的衍生物。

从本质上来说，氯甲基化反应属于傅氏反应，所以凡是可用作傅氏反应的催化剂均可用于氯

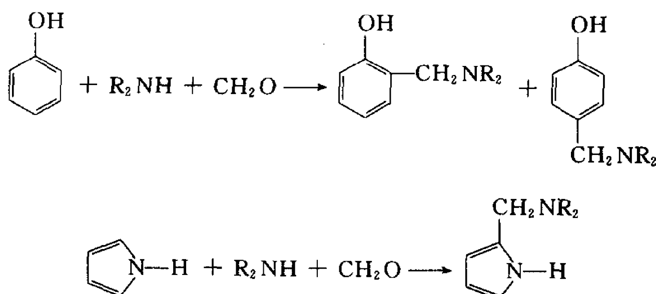
甲基化反应。氯甲基化反应对于苯、烷基苯、烷氧基苯或稠环芳烃等都是成功的。但当芳环上有第二类定位基及部分第一类定位基时，该反应很难进行。

氯甲基化反应历程如下：



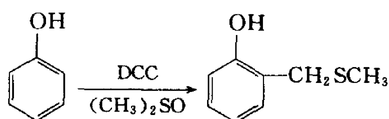
10. Mannich 反应

酚或胺在甲醛和仲胺存在下，在苯环上或芳杂环上发生氨甲基的取代反应称为 Mannich 反应。例如：



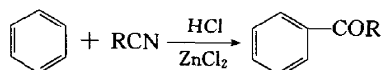
11. 巯烷基化反应

苯酚与二甲基亚砜在二环己基碳二亚胺(DCC)存在下反应，可在环上直接引入巯烷基。

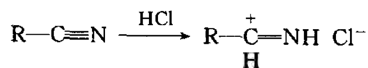


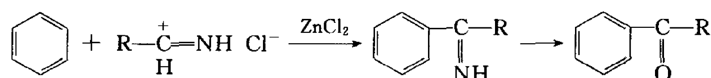
12. Hoesch 反应

用腈作为酰基化试剂生成芳酮的反应称为 Hoesch 反应。例如：



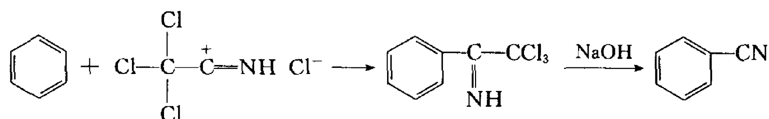
其反应机理为





13. 氰化反应

使用三氯乙腈/HCl为试剂，可使芳环直接腈化：

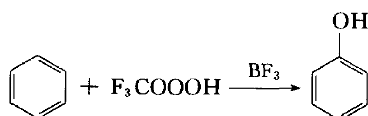


使用BrCN也可以完成这个反应。

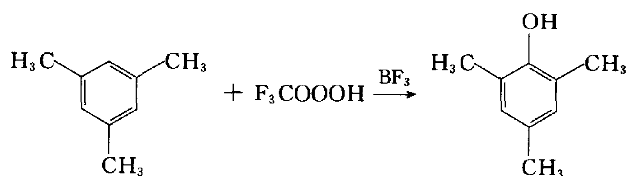
11.5.6 氧作为亲电试剂

1. 羟化反应

利用$F_3CCOOOH$和BF_3可将芳环直接氧化成酚。例如：

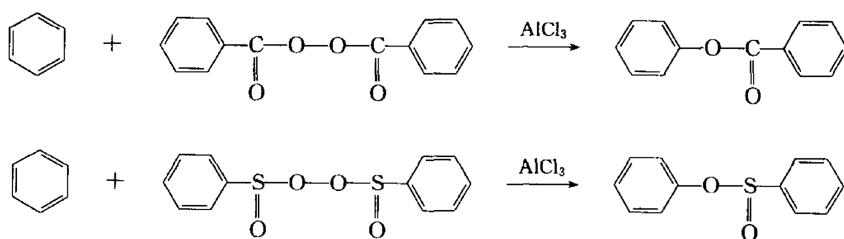


该反应收率较低，主要是因为OH活化了苯环，生成多取代物和被氧化成醌。如使用均三甲苯，可以得到较好的收率。



2. 酰氧基化反应

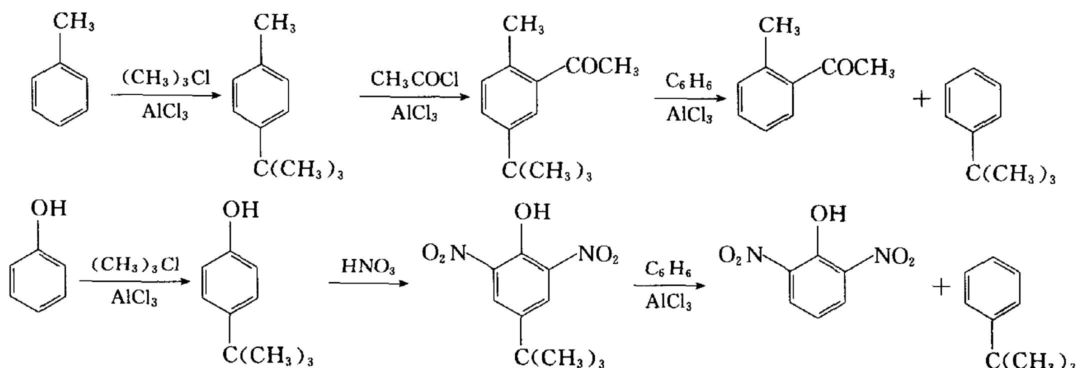
在$AlCl_3$的作用下，使用过氧化苯甲酰可向芳环上直接导入酰氧基，亚磺酰过氧化物也可以完成这个反应。例如：



11.5.7 氢作为亲电试剂

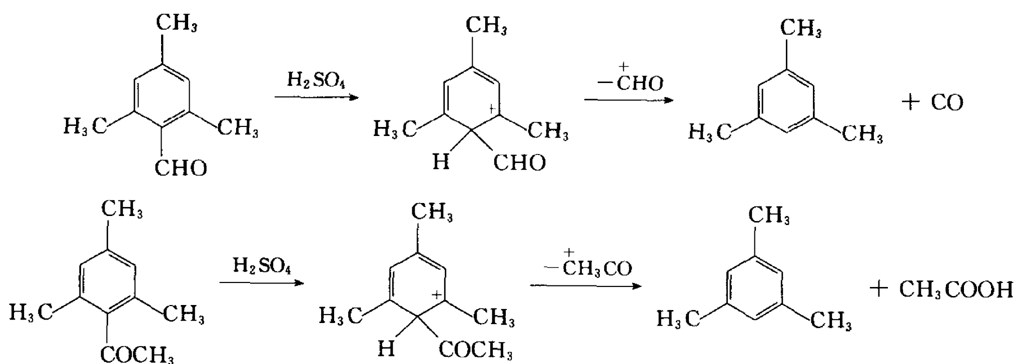
1. 脱烷基的反应

用质子酸处理烷基苯，烷基可以被消除，这是傅氏反应的逆反应。利用这一反应，可提高反应的选择性。例如：



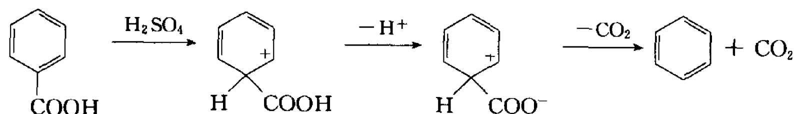
2. 脱羰基的反应

带有空间位阻的羰基在硫酸作用下，可以被H置换。例如：

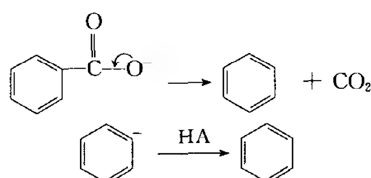


3. 脱羧反应

在强酸作用下，芳香羧酸可以脱羧，环上有吸电子基团有利于该反应发生。例如：

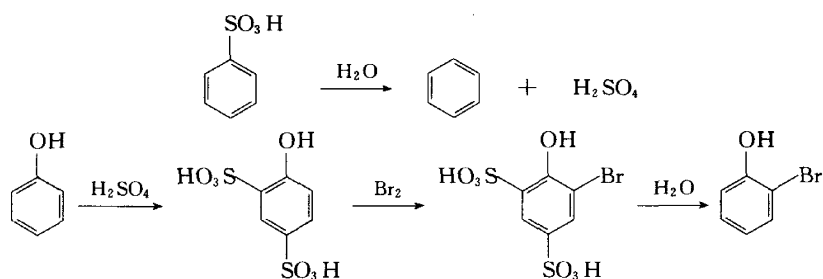


当在碱性介质中脱羧，是一个S_E1机理：



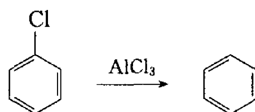
4. 脱磺酸反应

磺化反应是可逆反应，在稀酸中可发生脱磺酸反应，利用该反应，可以提高反应的选择性。例如：

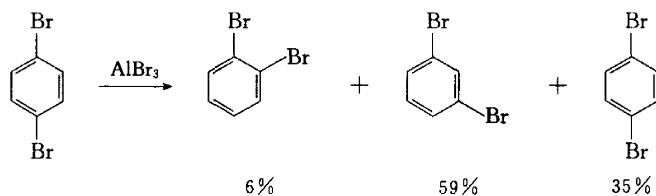


5. 脱卤素反应

用 $AlCl_3$ 作催化剂，可使芳基卤化物脱去卤素。例如：

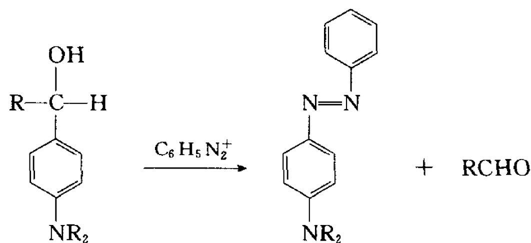


使用对二溴苯与 $AlBr_3$ 在 200 ℃加热，可得到邻、间、对二溴苯的混合物。



11.5.8 Stiles-Sisti 反应

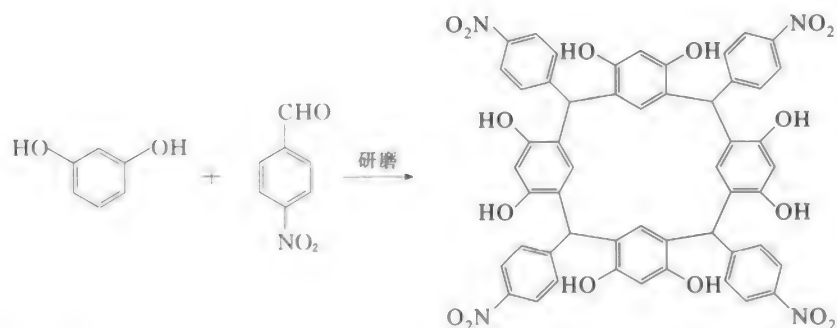
当对位有 NR_2 时，α-羟烷基可被重氮基取代，同时生成醛或酮。例如：



11.5.9 无溶剂的反应

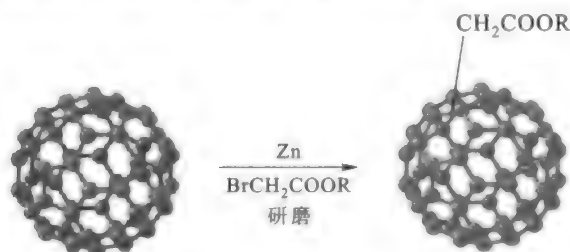
1. 醛作为烷基化试剂的反应

在酸作催化剂时，苯甲醛与间苯二酚一起研磨，几秒钟内成为糊状物，将糊状物放置1 h，产物变硬变红，环化生成杯[4]间苯二酚。水洗，用甲醇重结晶，得到纯品。取代苯甲醛也可以反应①。例如：



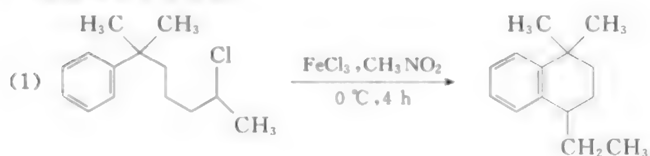
2. 富勒烯的烷基化反应

将富勒烯与2-溴乙酸酯和Zn粉按1:5:20的比例放入研磨机中，研磨20 min后，用F_3CCOOH-邻二氯苯进行淬灭反应，得到17%一取代产物②。



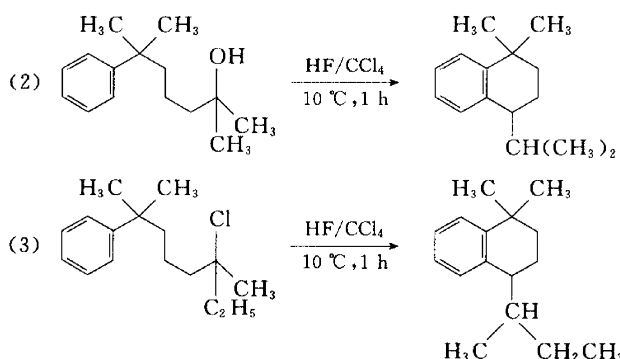
思考题

1. 描述下列反应历程：

(1)


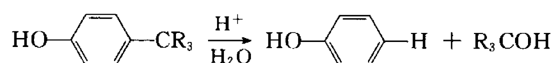
① 参考：Roberts B A, Cave G W, Raston C L, et al. Green Chem. 2001, 3: 280

② 参考：Wang G, Murata Y, Komatsu K, et al. Chem Commun. 1996, 2059.



Barclay L R C, Ginn B A, Milligan C E. Can J Chem. 1964, 42: 579.

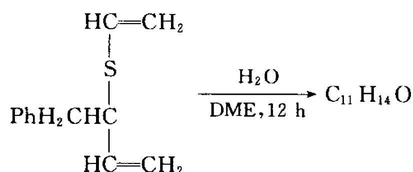
2. 当烷基苯的对位有较强的给电子基团如羟基、甲氧基时，在酸性条件下，烷基可以失去。



当 $R=CH_3$，其同位素效应是 $k_H/k_D=0.1$；当 $R=Ph$，$k_H/k_D=4.3$。解释之。

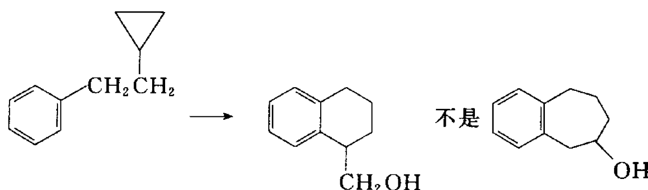
Modro T A, Yates K. J Am Chem Soc. 1976, 98: 4247.

3. 写出产物的结构式。



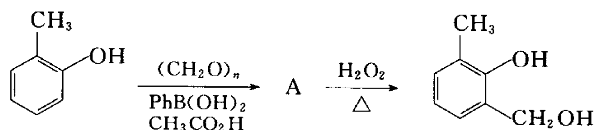
Oshima K, Takahashi H, Yamamoto H, et al. J Am Chem Soc. 1973, 95: 2693.

4. 解释下列结果：



Taylor S K, Hockerman G H, Karnick G L, Lyle S B, Schramm S B. J Org Chem. 1983, 48: 2499.

5. 各种酚类在苯硼酸存在下与聚甲醛反应，在其邻位可生成一个羟甲基。在下面的反应中，其中间体 A ($C_{14}H_{13}O_2B$) 已被分离，写出 A 的结构式。

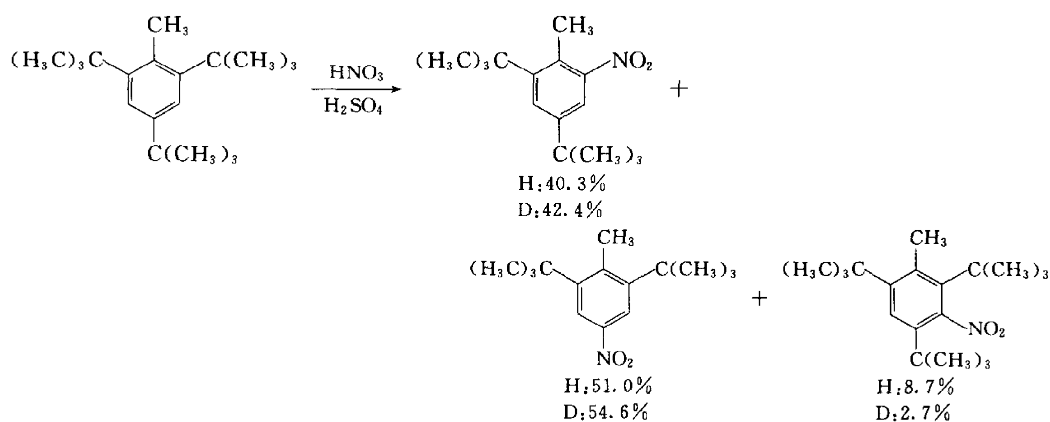


Nagata W, Okada K, Akoi T. Synthese 1979: 365.

6. 1,4－二甲基萘与乙酸酐进行酰基化反应(60 ℃, 3 h)，得到两种产物：6－乙酰基－1,4－二甲基萘和 1－羟基－2－乙酰基－4－甲氧基萘，试解释之。

Rao A V R, Deshpande V H, Reddy N L. Tetrahedron Lett. 1982: 4373.

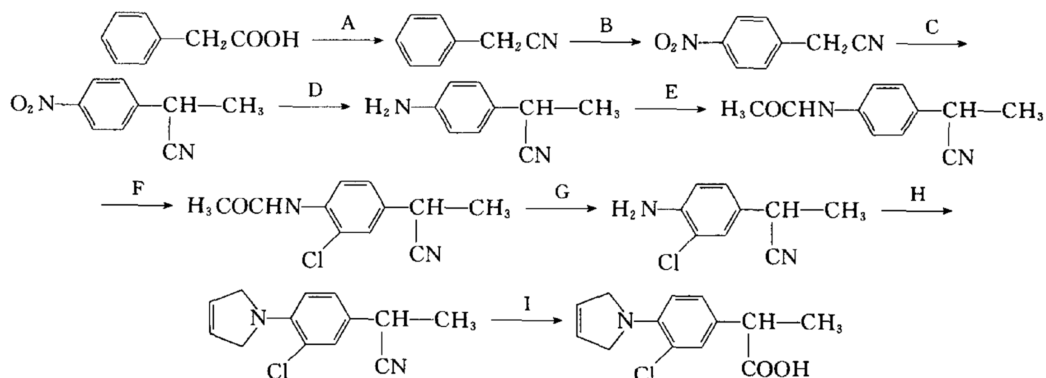
7. 2,4,6－三叔丁基甲苯硝化给出三种产物，当 3,5 位被氘代后，产物的比例会发生变化，试解释之。



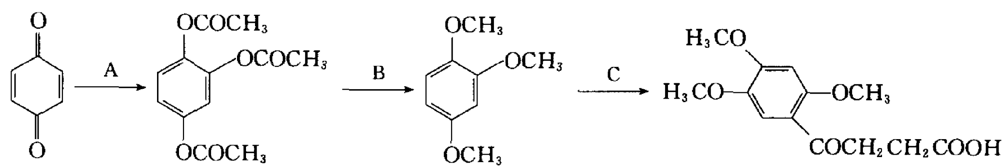
Myhre P C, Beug M, James L L. J Am Chem Soc. 1968, 90: 2105.

习 题

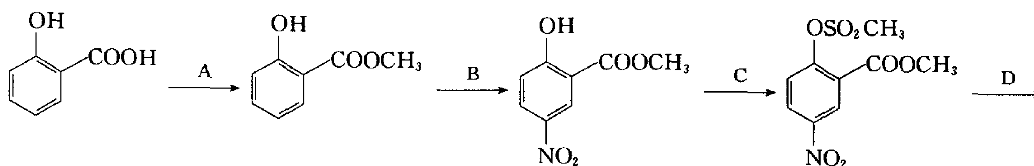
1. 下面是吡洛芬(pirprofen)的全合成路线,请填入适当的试剂,使反应顺利完成:

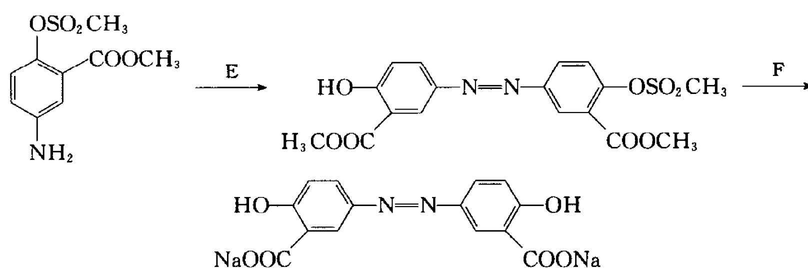


2. 下面是曲匹布同(trepibutone)的全合成路线,请填入适当的试剂,使反应顺利完成:

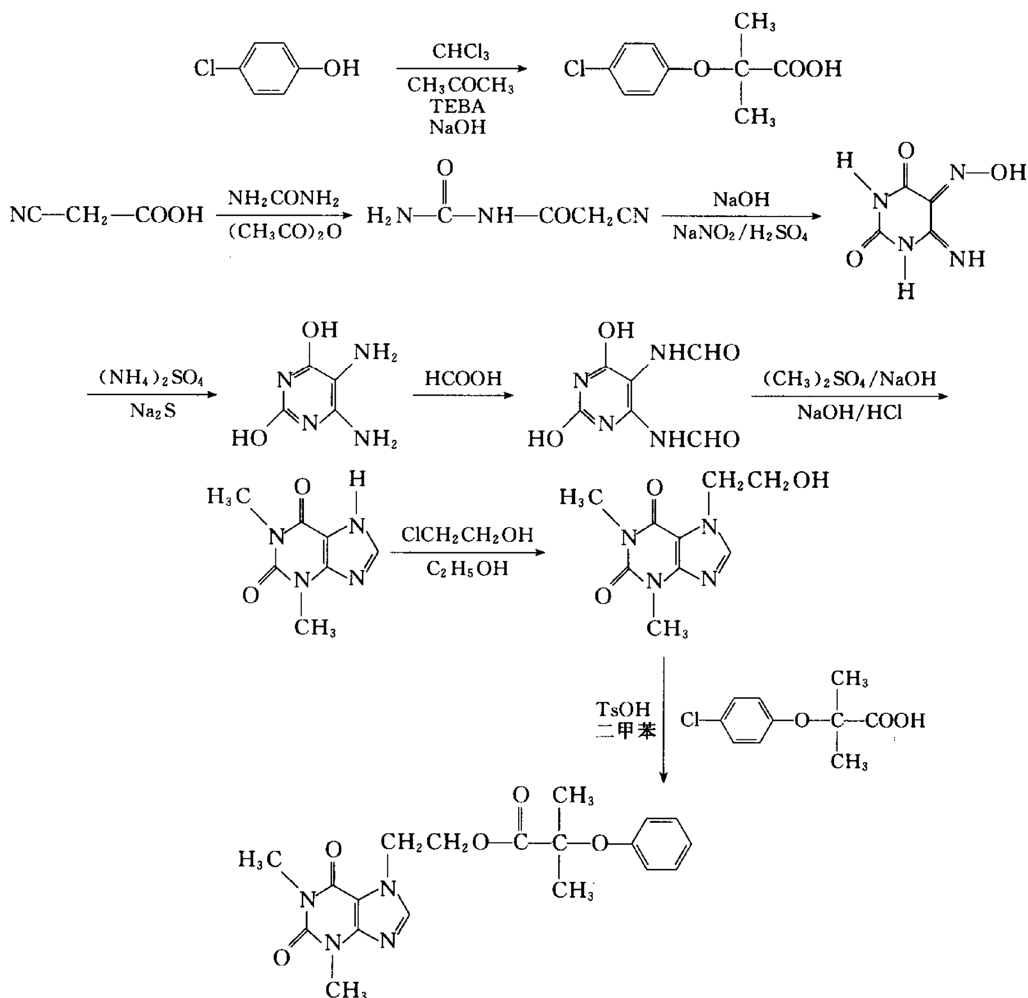


3. 下面是奥沙拉秦(olsalazine)的全合成路线,请填入适当的试剂,使反应顺利完成:





4. 下面是降血脂药——益多酯的全合成步骤，请写出每一步的反应机理：

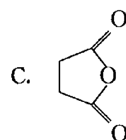


习题参考答案

1. 解：依次用的试剂是：

P_2O_5，HNO_3/H_2SO_4，CH_3I/CH_3ONa，Fe/HCl，CH_3COOH，Cl_2/Fe，H_3O^+，$ClCH_2CH=CHCH_2Cl$，H_3O^+

2. 解：

A. CH_3COOH　　B. H_2SO_4　　C. 

3. 解：

A：CH_3OH/H_2SO_4　B：HNO_3/H_2SO_4　C：CH_3SO_2Cl　D：Ni/H_2

E：$NaNO_2/HCl$　F：$NaOH$

4. 略

第12章　亲核加成反应

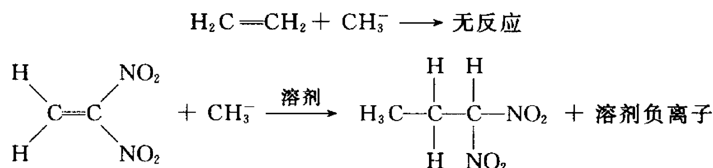
含有 C ═O、C ═N、C≡N 的碳-杂重键化合物是极为重要的一大类有机化合物，亲核加成是碳-杂重键的主要反应，也是重要的有机反应，其中尤以 C ═O 键的亲核加成最为重要。除碳-杂重键外，C ═C、C≡C 也可以发生亲核加成反应。

亲核试剂主要有：亲核中心为 N、O、S、X、P 杂原子的亲核试剂；碳负离子亲核试剂；氢负离子亲核试剂。

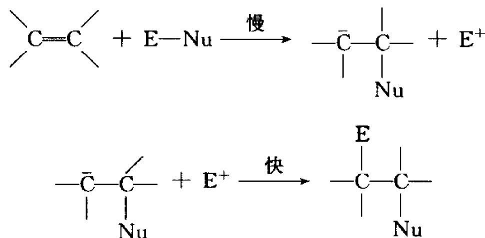
12.1　碳-碳双键的亲核加成反应

碳-碳双键包含 π 电子，是富电子的，容易被亲电试剂进攻，被亲核试剂进攻则是困难的，需要进行活化。要想达到亲核加成的目的，采用的方法之一是在双键碳原子上引入吸电子基团，以降低双键上的电子云密度。例如：

$$H_2C═CH_2 + CH_3^- \longrightarrow \text{无反应}$$

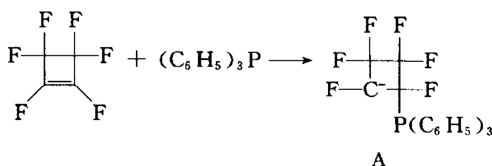


亲核试剂对碳-碳双键的加成按下列历程进行：



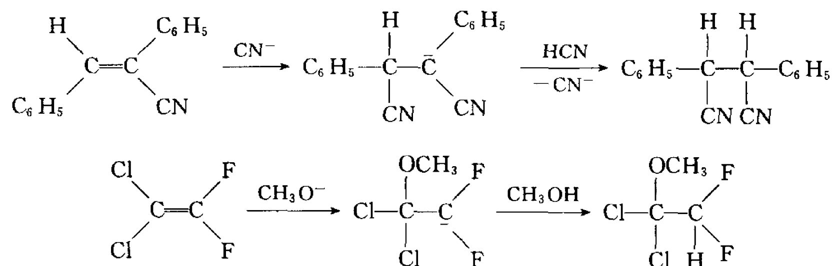
反应的第一步是亲核试剂带着一对电子进攻双键上的一个碳原子，而电子则被集中到另一个双键碳原子上形成碳负离子，这是慢的一步。第二步是碳负离子与质子或正的物种结合形成产物。碳负离子中间体也可以进行其他类型的反应，如断裂、重排、环化和聚合等反应。

在一定条件下，碳负离子已被分离出来。例如，碳负离子 A 是白色固体，已被分离出来，它是由全氟环丁烯与三苯基膦作用而得：



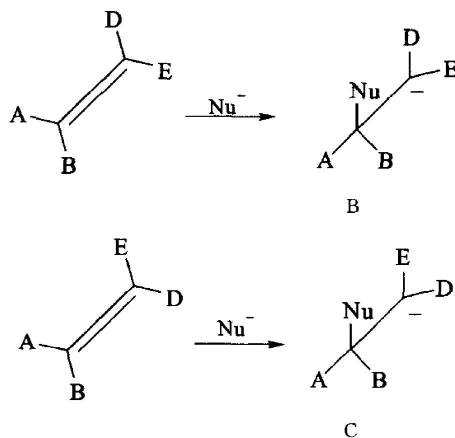
在这种情况下，因为没有可被利用的亲电试剂，碳负离子 A 不进行正常的第二步反应。这一反应可以作为碳－碳双键进行亲核加成是经过碳负离子中间体的证明。

与亲电加成相反，双键碳原子上连有吸电子基时，有利于进行亲核加成反应，连有给电子基时，不利于反应进行。一些常见的促进亲核加成反应的取代基有：CHO、COR、COOR、$CONH_2$、CN、NO_2、SO_2R 等。它们通过降低碳－碳双键碳原子上的 π 电子云密度来促进亲核试剂的进攻，但更重要的是，这样的取代基能使生成的碳负离子中间体的负电荷分散而得到稳定。例如：



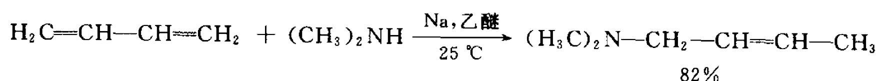
中间体碳负离子由于 CN 的吸电子诱导效应和吸电子共轭效应的影响，或由于两个 F 的强吸电子诱导效应而得到稳定。

对于碳－碳双键的加成反应，若仅生成简单的碳负离子中间体，则加成反应通常没有立体选择性。例如，烯烃ABC═CDE 的 Z 和 E 式异构体与亲核试剂加成分别生成 B 和 C：



即使碳负离子 B 和 C 存在的时间很短，也可以在它们采取最有利的构象之前被 E^+ 进攻，而 E^+ 对碳负离子的进攻，既可与 Nu^- 进攻双键碳原子时处于同侧，也可以处于异侧，从而两者将得到相同比例的产物。

共轭二烯烃如 1,3－丁二烯也可以发生亲核加成反应。例如，在金属钠或金属氢化物存在下，伯胺和仲胺与丁二烯能够发生亲核加成反应：



当亲核试剂是碳负离子时，一般不与丁二烯进行加成，有时虽可进行反应，但生成聚合物和

加成物的混合物。例如：

$$C_6H_5CH_3 + H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{在 } Al_2O_3 \text{ 上}]{NaNH_2} \underset{21\%}{C_6H_5CH_2CH_2CH{=}CHCH_3} +$$

$$\underset{56\%}{C_6H_5CH_2(CH_2CH{=}CHCH_2)_2H} + \underset{15\%}{C_6H_5CH_2(CH_2CH{=}CHCH_2)_3H} + \underset{9\%}{C_6H_5CH_2(CH_2CH{=}CHCH_2)_4H}$$

碳-碳双键亲核加成反应在有机合成上具有重要意义。下面简要介绍几个亲核加成反应。

12.1.1 氰乙基化反应

丙烯腈分子中的碳-碳双键，因受氰基的影响能发生亲核加成。亲核试剂 Nu^- 或 Nu：进攻双键碳原子，生成的中间体再从溶液中获得质子，所得产物相当于在亲核试剂分子中引入一个氰乙基，故此反应叫氰乙基化(cyanoethylation)反应。例如：

$$H_2C{=}CH{-}CN + C_6H_5OH \longrightarrow C_6H_5OCH_2CH_2CN$$

$$H_2C{=}CH{-}CN + H_2S \longrightarrow HSCH_2CH_2CN$$

为了使亲核试剂的亲核性更强，反应通常在碱性催化剂存在下进行。常用的催化剂有：碱金属的氧化物、氢氧化物、氢化物或氨基化物。季铵碱是最好的催化剂，如氢氧化苄基三甲基铵 $C_6H_5CH_2^+N(CH_3)_3^-OH$，因为它在有机溶剂中有较好的溶解度。

从上述反应可以看出，氰乙基化反应可以看成是丙烯腈与含有活泼氢原子的化合物所发生的加成反应，这些含有活泼氢的化合物有：水、醇、酚、硫化氢、硫醇、氨、胺、醛、酮、脂肪族硝基化合物、某些类型的烃、卤代烃、乙酰乙酸酯和丙二酸酯型的衍生物等。可用通式表示如下：

$$R{-}H + H_2C{=}CH{-}CN \longrightarrow R{-}CH_2CH_2{-}CN$$

氰乙基化反应可在亲核试剂中引入 3 个碳原子，同时氰基经水解或还原可转变成其他官能团，所以此反应在有机合成上具有广泛的用途。例如，在实验室内可利用这一反应合成 β-丙氨酸等：

$$H_2C{=}CH{-}CN + NH_3 \xrightarrow{\text{二苯胺}} H_2N{-}CH_2CH_2CN \xrightarrow{\text{水解}} H_2N{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$$

又如，维生素 B_1 的中间体 3-甲氧基丙腈可由丙烯腈和甲醇在其钠盐的存在下作用而得：

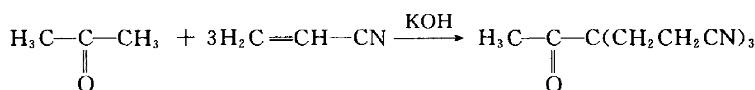
$$H_2C{=}CH{-}CN + CH_3OH \xrightarrow{CH_3ONa} H_3CO{-}CH_2CH_2{-}CN$$

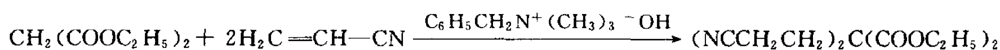
该反应类似于 α,β-不饱和醛或酮的共轭加成，其反应历程如下：

$$CH_3O^- + H_2C{=}CH{-}C{\equiv}N \longrightarrow H_3CO{-}CH_2CH{=}C{=}\bar{N} \rightleftharpoons$$

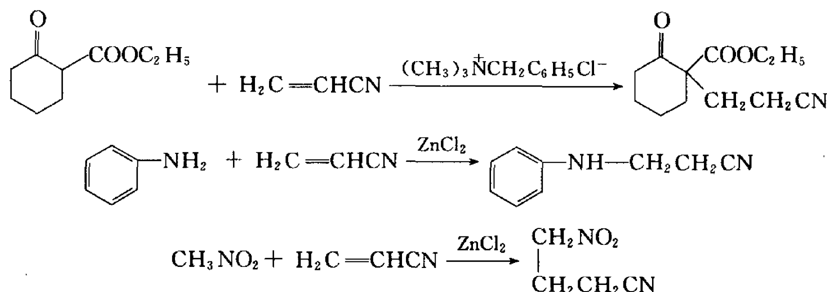
$$H_3CO{-}CH_2\bar{C}H{-}C{\equiv}N \xrightarrow[-CH_3O^-]{CH_3OH} H_3CO{-}CH_2CH_2{-}C{\equiv}N$$

氰乙基化反应的另一个特点是，当亲核试剂具有一个活泼的亚甲基或甲基时，丙烯腈可以发生二或三氰乙基化反应。例如：



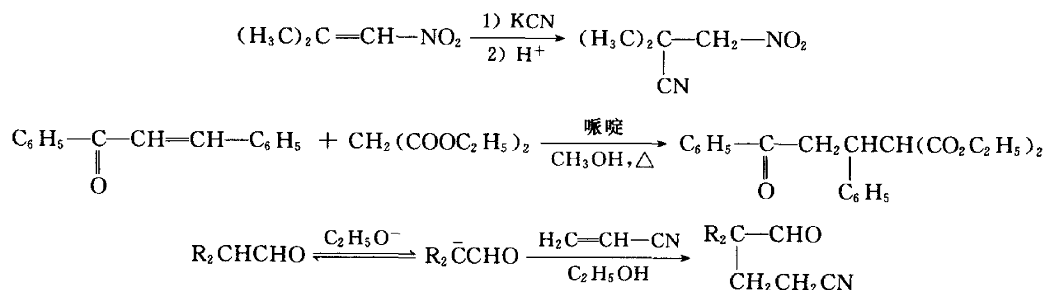


但通过控制条件也可以得到单氰乙基化产物。例如：



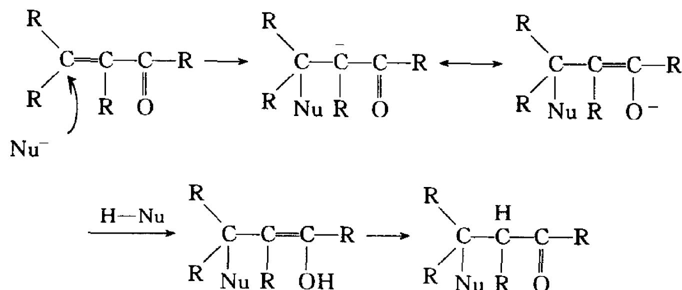
12.1.2　Michael 反应

碳负离子对于缺电子 C═C 双键的加成反应称为 Michael 反应或 Michael 加成，其中双键碳原子与吸电子基如羰基直接相连构成共轭体系。例如：



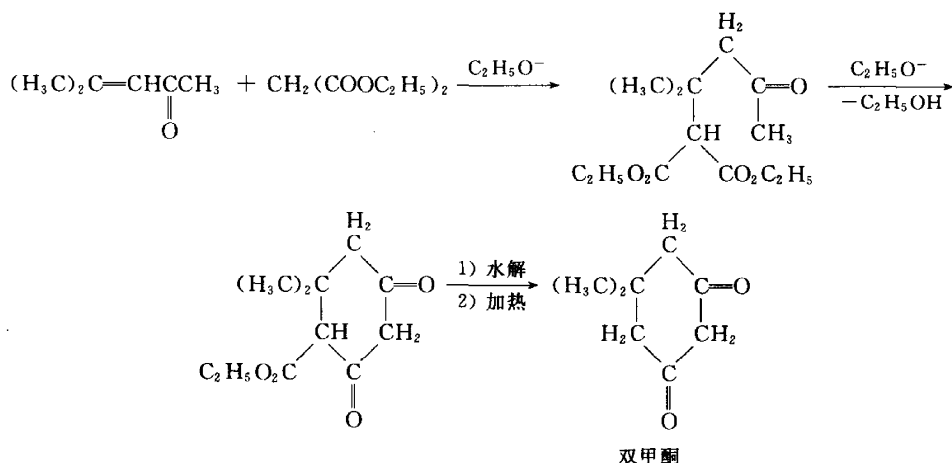
这后一反应既是 Michael 反应，也是氰乙基化反应。它们都是 C═C—Z 类型烯烃的亲核加成反应，其中 Z 通常是羰基、硝基、氰基和酯基等，最常见的是 C═C—C═O 体系的化合物。氰乙基化反应实质上是 Michael 反应的一种特例。

Michael 反应不是简单的 1,2-加成，由于质子转移到碳上比氧上慢，故质子化首先发生在氧上。其历程如下：

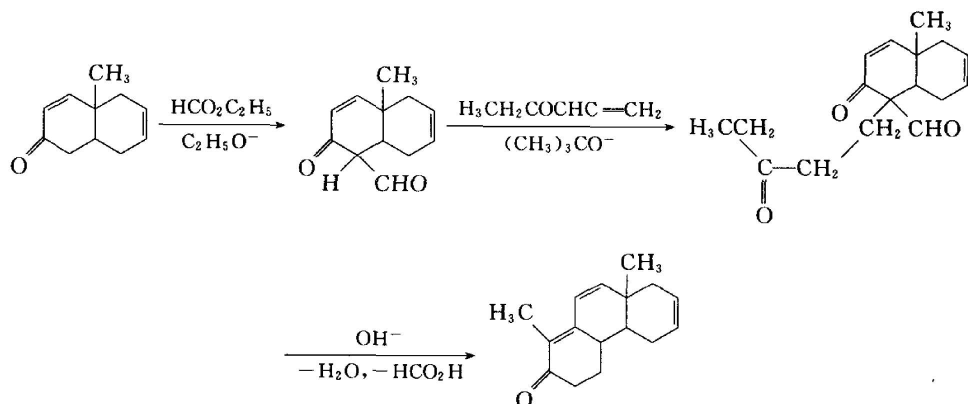


Michael反应被碱所催化，其作用是产生碳负离子。最常用的碳负离子可能来自 $CH_2(COOC_2H_5)_2$、$CH_3COCH_2COOC_2H_5$、$NCCH_2COOC_2H_5$、RCH_2NO_2 等。生成碳负离子这一步是可逆的，随后碳负离子与取代烯烃作用生成 C—C 单键的反应，被认为是速率控制的一步。

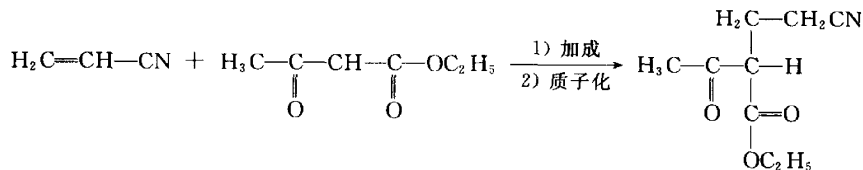
Michael 反应是形成 C—C 单键的一般方法之一，在有机合成上具有重要用途。例如，双甲基酮的合成：

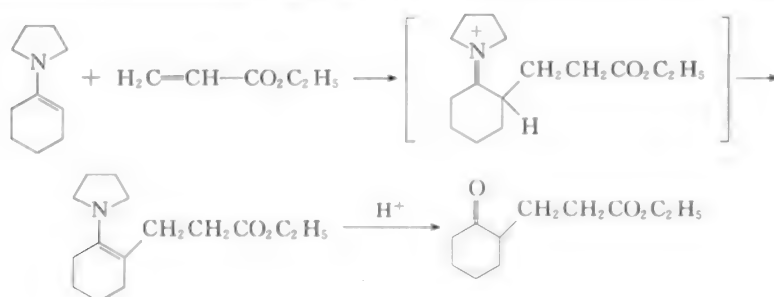


Michael 反应也常用来合成甾族化合物的脂环体系。例如，在甾醇的合成中就应用了这一反应：



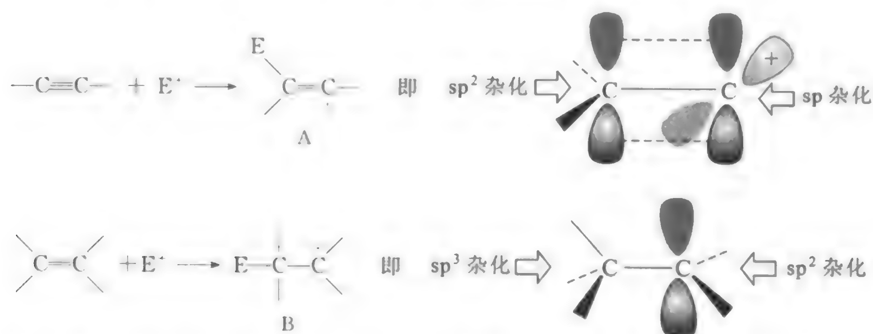
另外，通过 Michael 反应可以在分子内引入一些所需要的官能团，构成多官能团化合物，而这种官能团与原来官能团之间的相互位置，是用其他方法较难完成的。例如：



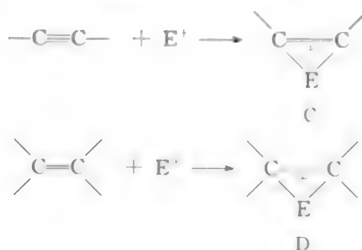


12.2　碳－碳三键的亲核加成反应

碳－碳三键通常比双键更容易被亲核试剂进攻而较难被亲电试剂进攻。对此一种解释是：因为碳－碳三键之间的距离较短，三键中的电子被束缚得比双键中的紧，所以进攻的亲电试剂夺取三键中的一对电子是较困难的。换言之，三键碳原子（sp 杂化）比双键碳原子（sp^2 杂化）具有较多的 s 成分，因此它与电子的结合力较强，表现出较强的亲核性。远红外光谱实验结果支持这个结论。另一种是利用反应过程中生成的活性中间体的稳定性来解释。亲电试剂与碳－碳三键加成生成乙烯基型正离子(A)，而与碳－碳双键加成生成烷基正离子(B)：

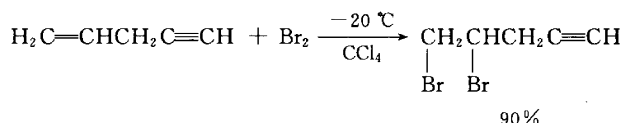


碳正离子 A 不如 B 稳定，因为 A 中的空 p 轨道属于 sp 杂化碳原子而不是 sp^2 杂化碳原子，sp 杂化碳原子比 sp^2 杂化碳原子具有更大的电负性，而较难容纳正电荷。从能量上看，生成 A 比生成 B 所需要的活化能高（A 和 B 之间的能量差一般为 41.8 $kJ \cdot mol^{-1}$），因此它不易生成，故炔烃进行亲电加成较慢。如果亲电加成包括环状鎓离子（如溴鎓离子）中间体，从三键得到的环状鎓离子 C 比相应的从双键得到的环状鎓离子 D 有更大的张力，因此 C 比 D 较难生成。

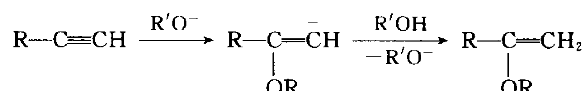


分子轨道理论指出，烯烃与亲电试剂的反应比炔烃较易进行的主要原因是由于烯烃的 HOMO 比炔烃的 HOMO 在较高的能级，烯烃的 HOMO 与亲电试剂的 LUMO 之间的能量差比炔烃的 HOMO 与亲电试剂的 LUMO 之间的能量差小。

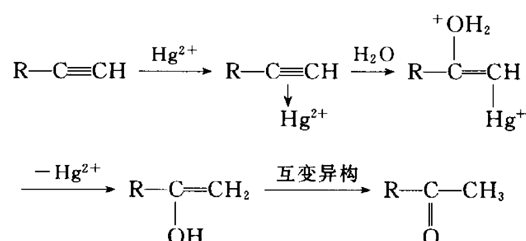
碳-碳双键比三键对亲电试剂有较大的活性已为一些实验事实所证实。如在同一个化合物中同时包括碳-碳三键和双键，亲电试剂如溴首先与双键进行加成：



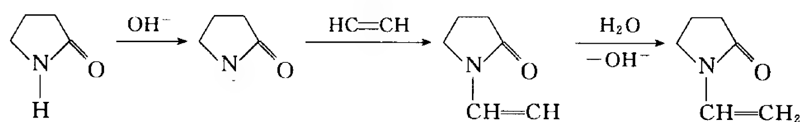
相反，炔烃比烯烃较易进行亲核加成反应。例如，炔烃可与强亲核试剂如烷氧负离子(在醇溶液中)进行反应，生成烯基醚。



如果使用弱的亲核试剂则需要加入催化剂。常用的催化剂有 Hg^{2+} 离子，因为它能与三键络合且从三键吸引电子。例如，在硫酸汞和稀硫酸的存在下，水与炔烃作用生成烯醇，后者互变异构成酮：

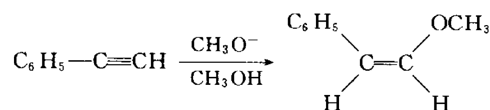


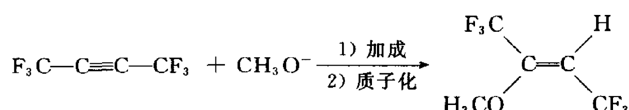
三键进行亲核加成的一个特别有趣的例子是，在 KOH 的存在下，吡咯烷-2-酮与乙炔作用生成 *N*-乙烯基吡咯烷-2-酮：



用与苯乙烯聚合的类似方法，*N*-乙烯基吡咯烷-2-酮可以聚合成聚乙烯基吡咯烷-2-酮。这种物质在医学上可以作为血液等离子体代用品使用。

与亲电加成相似，碳-碳三键的亲核加成通常具有立体选择性，而且多数是反式加成。例如：



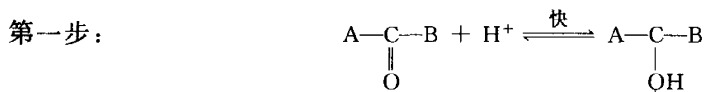


12.3 羰基亲核加成反应

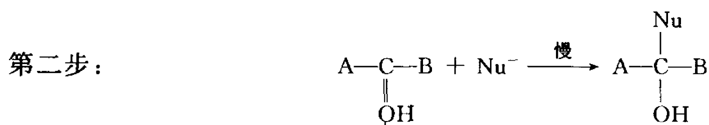
与 C ═C 双键类似，C ═O 双键也发生加成反应。C ═C 双键的离子加成，通常是由亲电试剂的进攻而发生的亲电加成反应。而 C ═O 双键，由于其具有较大的偶极矩而有明显的正负性，因此 C ═O 双键的加成既可由亲电试剂（通常是 H^+）进攻氧原子引起，也可由亲核试剂进攻碳原子引起。

实际上，第一步亲电试剂进攻氧原子的反应，只有当亲电试剂是酸时（包括 Lewis 酸）才有可能。此时首先发生快的可逆的质子化（质子化产物的量很少），然后是亲核试剂进攻带有正电荷的羰基碳原子使反应完成，这后一步是控制反应速率的慢步骤。即加成是酸催化反应，其历程如下：

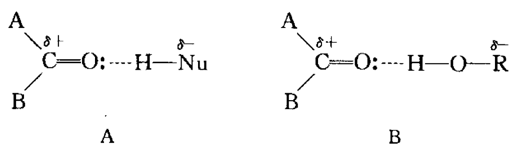
第一步：



第二步：

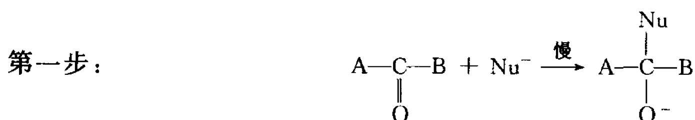


质子化明显地增强羰基碳原子的正电性，从而促进亲核试剂的进攻。使羰基活化的方法除直接质子化外，还可以用通过羰基氧原子与酸形成氢键，如 A 所示。或与羟基溶剂形成氢键，如 B 所示。尤其是后一种使羰基活化的方法，虽然活化程度小，但还是能起到与 H^+ 类似的活化作用。

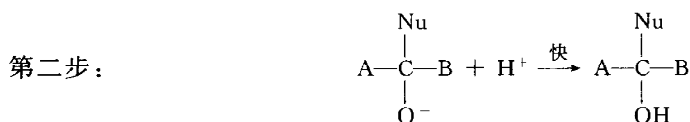


在没有上述这类活化作用的情况下，弱的亲核试剂（如 H_2O）与羰基的反应是很慢的，但强的亲核试剂（如 CN^-）则不需要这种活化作用就能与羰基进行反应。反应的第一步是亲核试剂进攻羰基碳原子，其反应历程如下：

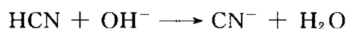
第一步：



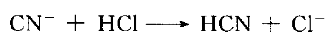
第二步：



按这种历程进行的反应，一般是碱催化的反应。碱的作用是把弱的亲核试剂 H—Nu 转变为强的亲核试剂 Nu^-。例如：



应该指出：① 不论是酸还是碱催化的反应，控制反应速率的一步都是亲核试剂进攻羰基碳原子这一步，故它们都是亲核加成；② 酸可以活化羰基碳原子，使之有利于亲核试剂的进攻。但是，酸同时也可以降低亲核试剂的有效浓度。例如：





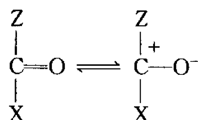
所以许多羰基化合物的简单加成反应都有一个最佳的 pH，其原因就在这里。明确这一点在有机合成中是很重要的。

12.3.1 影响羰基进行亲核加成反应的因素

在羰基的亲核加成反应中，控制反应速率的一步是 Nu^- 进攻羰基碳原子，因此羰基化合物的结构和亲核试剂的性质对加成反应的难易都有影响。而影响的主要因素是羰基化合物的结构，其影响包括电子效应和立体效应。亲核试剂对于加成速率的影响，包括亲核试剂亲核性的强弱和亲核试剂体积的大小。

1. 羰基的活性

羰基化合物是亲电性的，可以看作是一种 α-氧原子稳定化的碳正离子：



羰基的极性愈大，则化合物的亲电性愈强。碳原子上的取代基 Z 和 X 可以改变碳原子上的电子密度，因此可以影响化合物的亲电性。作为亲电试剂，醛（Z＝H；X＝烷基，芳基）的反应活性比酮（Z、X＝烷基，芳基）的大；羧基衍生物（Z＝烷基、芳基；X＝OR、NR_2 等）是一种弱的亲电试剂；碳酸衍生物（X、Z＝OR、NR_2 等）的反应活性最小。通常，醛和酮可以和所有各种亲核试剂（无论是亲核性强的如碳负离子，或是亲核性弱的如羧酸的氧原子）发生反应；而羧基化合物则只能和亲核性强的试剂（如碳负离子、烷氧离子等）发生反应。

实验结果表明，羰基碳原子上直接或间接连有吸电子基时，使亲核加成容易进行。反之，连有给电子基时，削弱亲核加成，如表 12-1 所示。因为吸电子基增加羰基碳原子上的正电荷而有

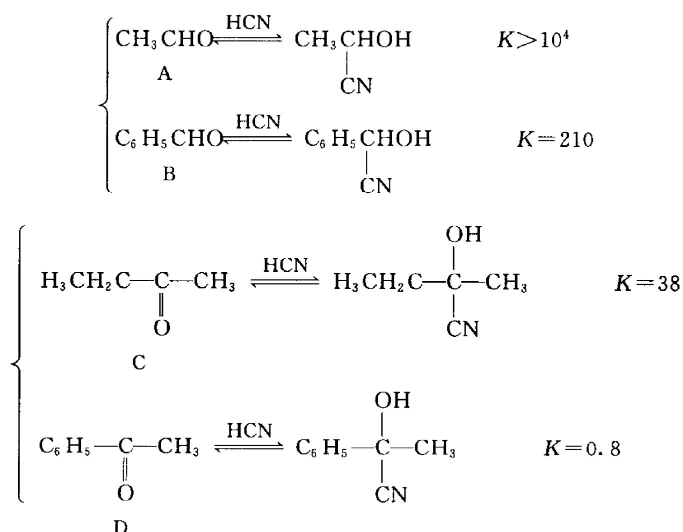
利于亲核试剂的进攻；给电子基使羰基碳原子增加负电荷，而不利于亲核试剂的进攻。

表12-1　电子效应对氰醇生成的影响(20 ℃，96% C_2H_5OH)

羰基化合物	平衡常数(*K*)	羰基化合物	平衡常数(*K*)
p-$NO_2C_6H_4CHO$	1820	*p*-$CH_3C_6H_4CHO$	110
m-BrC_6H_4CHO	530	*p*-$CH_3OC_6H_4CHO$	32
C_6H_5CHO	211	*p*-$(CH_3)_2NC_6H_4CHO$	2.6

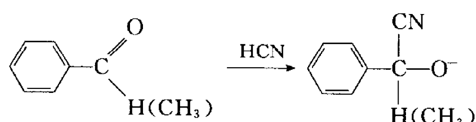
由表12-1可以看出，HCN对羰基的加成，立体效应是一样的，而平衡常数出现差异，即反应速率的不同，只能归结于电子效应。

当C═C双键、苯环或具有未共用电子对的原子直接与羰基的碳原子相连时，亲核加成的速率比饱和的类似物小。例如：



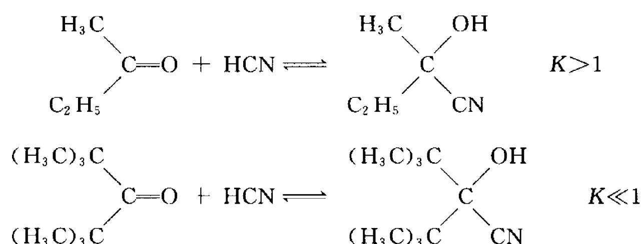
在反应物B和D中，羰基碳原子上的部分正电荷可离域在苯环上，使正电荷更加降低而不利于亲核试剂的进攻，因此与亲核试剂的加成表现出平衡常数减小。反应物A和C中的羰基碳原子上的正电荷并不发生这种离域作用，而有利于亲核试剂的进攻，故平衡常数比相应的化合物大。

另外，考察亲核加成的中间体也得出同样的结论。如上述反应物B和D与HCN加成：



加成前，羰基碳原子上的部分正电荷因离域在苯环上而稳定。加成得到中间体后，不仅这种稳定作用消失，而且负电荷集中在氧上，因此平衡常数比类似物小。化合物A和C与HCN反应后生成的相应中间体，都没有因离域而产生稳定作用，反应前后"相当"，所以平衡常数分别比B和D大。

立体效应对于醛和酮相对活性也起着重要作用。当羰基碳原子所连基团的体积增大时，不利于反应的进行，平衡常数减小。例如：



考虑到立体效应，亲核试剂从平面型的羰基上面或下面的方向进攻羰基碳原子所需的能量最低。进攻的亲核试剂与羰基氧原子之间存在着静电斥力，而不利于亲核试剂从羰基的前方进攻羰基碳原子。

增加取代基 R 的体积会减小反应速率，因为羰基碳原子是 sp^2 杂化，R—C—R 键角约为 120°，而加成物——中间体（或过渡态）中的原羰基碳原子则是 sp^3 杂化，R—C—R 键角约为 109°。当取代基 R 的体积增大时，中间体（过渡态）变得“拥挤”，能量升高，反应速率减小，平衡常数变小。

对于环状羰基化合物，因环的大小不同，它们进行亲核加成的反应速率不同，如表 12－2 所示。

表 12－2 环酮与 HCN 加成的平衡常数（20 ℃，96%C_2H_5OH）

环酮	平衡常数（K）	环酮	平衡常数（K）
环丙酮	＞10 000	环己酮	1000
环丁酮	～100	环庚酮	7.8
环戊酮	48	环辛酮	1.17

环丙酮容易与 HCN 进行加成的原因，可从两方面来考虑：① 环丙酮转变成氰醇后，羰基碳原子由 sp^2 杂化转变成 sp^3 杂化，中心碳原子的角张力减小，分子内的能量降低，故反应容易进行。② 从产物氰醇的官能团之间的非键张力来看，非键张力并不明显，因此，总的结果是角张力因素起着较大的作用。

环已酮也容易进行亲核加成，其原因与环丙酮相似，即角张力减小，同时非键张力没有增加。

羰基化合物进行亲核加成反应的活性，在一般情况下，不能单纯归结于电子效应或立体效应，而是由两者决定的。例如，表 12－3，表 12－4，表 12－5 反映了立体效应和电子效应两者的共同影响。

表 12－3 一些羰基化合物生成氰醇的平衡常数

羰基化合物	平衡常数（K）	羰基化合物	平衡常数（K）
丙酮	33	3－甲基丁酮	65
丁酮	38	3，3－二甲基丁酮	32

表 12-4 羰基化合物与亚硫酸氢盐的加成产率

羰基化合物	亚硫酸氢盐加成物的产率/%	
	0.5 h	1 h
CH_3CHO	88.0	88.7
RCHO		70.9
CH_3COCH_3	47	56.2
$CH_3CH_2COCH_3$	25.1	36.4
$CH_3CH_2CH_2COCH_3$	14.8	23.4
$(CH_3)_2CHCOCH_3$	7.5	12.3
$(CH_3)_3CCOCH_3$	5.6	5.6
$CH_3CH_2COCH_2CH_3$		2
$C_6H_5COCH_3$		1
环己酮		35

表 12-5 某些羰基化合物用硼氢化钠还原的反应速率常数

$$\rangle C{=}O \xrightarrow{BH_4^-} \rangle CHOBH_3^- \xrightarrow{H_2O} \rangle CHOH$$

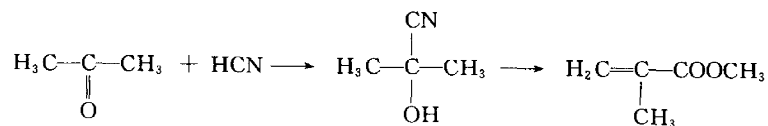
羰基化合物	$k/(10^{-4}mol^{-1}\cdot s^{-1})$
C_6H_5CHO	12 400
$C_6H_5COC_6H_5$	1.9
$C_6H_5COCH_3$	2.0
CH_3COCH_3	15.1
环己酮	161

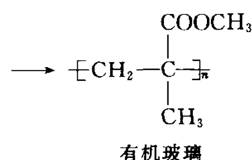
2. 亲核试剂

亲核试剂的性质对于羰基亲核加成的反应速率也产生一定的影响。对于同一羰基化合物，亲核试剂的亲核性增加，平衡常数增大。其亲核性增加的次序是卤素＜氧＜氮＜碳。碳亲核试剂对羰基化合物的加成效率很高，以至反应实际上是不可逆的。氮亲核试剂的加成效率比碳亲核试剂低得多，氧亲核试剂远不如碳亲核试剂和氮亲核试剂，卤素亲核试剂的加成效率很低，实际上它们与羰基不发生加成反应。另外，可极化度大的亲核试剂比可极化度小的更有效。例如，H_2O 与乙醛的加成，平衡常数约为 1，而 HCN 与乙醛加成的平衡常数则大于 10^4。这是因为 HCN 比 H_2O 的可极化度大，HCN 是比 H_2O 强的亲核试剂。

另外，亲核试剂体积的大小也对平衡常数产生影响。亲核试剂的体积增大，导致反应速率减小，其原因与反应物的立体效应解释相同。例如，HSO_3 与 $(CH_3CH_2)_2CO$ 加成的 K 值仅为 4×10^{-4}，而 HCN 与 $C_2H_5(CH_3)CO$ 加成的 K 值则是 38。

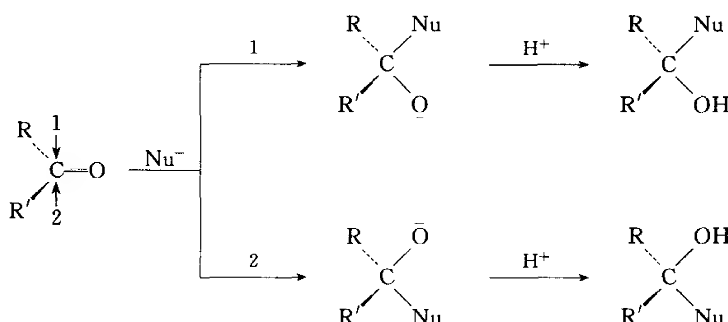
工业上利用该反应制备有机玻璃：



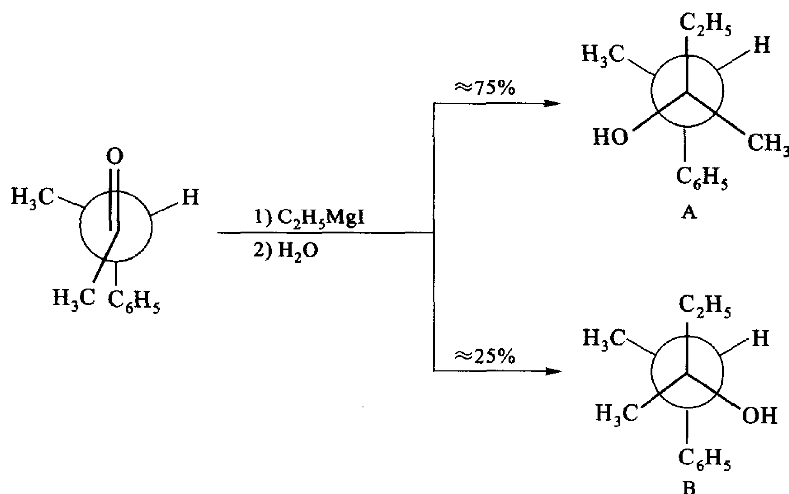


12.3.2 羰基加成反应的立体化学

H—Nu 与 RR′CO 的加成，在产物中引入一个手性中心，但产物是外消旋体。因为亲核试剂从平面型羰基化合物的上面或下面进攻羰基碳原子的机会是均等的：



如果醛和酮的 α-碳原子是手性碳原子，羰基的加成方向将遵循 Cram 规则。例如，3-苯基丁酮与乙基卤化镁反应，所得加成物再进行水解，产物以 A 为主。



按照 Cram 规则，进入基团优先从羰基位阻最小的一边进攻，但所得产物的比例将依反应物和亲核试剂不同而异。它与反应物和亲核试剂中基团的大小有关。例如：

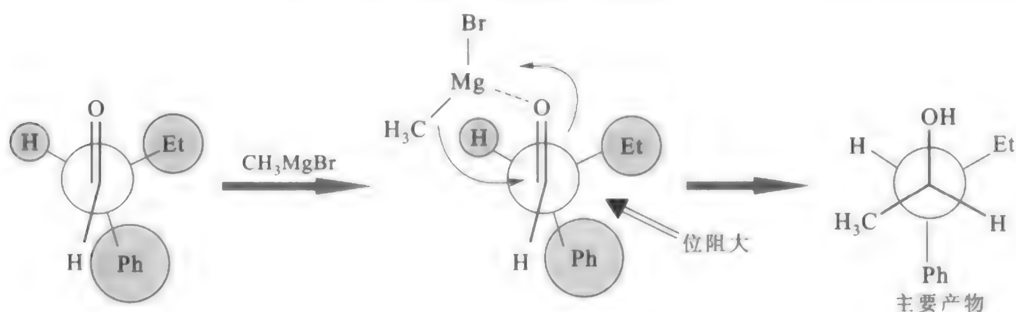


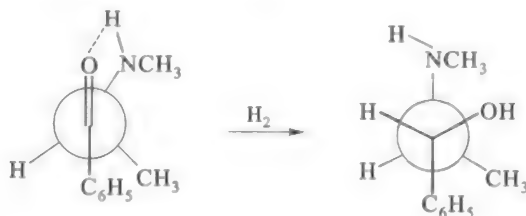
表12-6给出一些金属有机化合物对羰基加成的立体选择性数据。

表12-6　一些金属有机化合物对羰基加成的立体选择性*

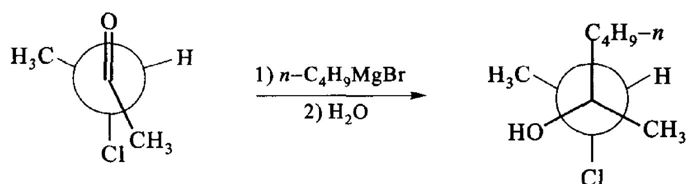
R	L	M	S	R′M	$x_{优势产物}$/%
H	Ph	CH_3	H	CH_3MgBr	71
H	Ph	CH_3	H	PhMgBr	78
H	*t*-Bu	CH_3	H	PhMgBr	98
CH_3	Ph	CH_3	H	C_2H_5Li	93
CH_3	Ph	CH_3	H	C_2H_5MgBr	96
CH_3	Ph	CH_3	H	*t*-BuMgBr	86
C_2H_5	Ph	CH_3	H	C_2H_5MgBr	86
C_2H_5	Ph	CH_3	H	CH_3Li	96
C_2H_5	Ph	CH_3	H	PhLi	85
i-Pr	Ph	CH_3	H	CH_3MgBr	90
i-Pr	Ph	CH_3	H	CH_3Li	96
i-Pr	Ph	CH_3	H	PhLi	96
t-Bu	Ph	CH_3	H	CH_3MgBr	97
t-Bu	Ph	CH_3	H	CH_3Li	97
t-Bu	Ph	CH_3	H	PhLi	98
Ph	Ph	CH_3	H	CH_3MgBr	87
Ph	Ph	CH_3	H	CH_3Br	97

* R为格氏试剂中的烷基；L、M、S分别代表羰基邻位的大、中、小取代基团。

环己酮衍生物与络合金属氢化物的亲核加成具有立体选择性。例如，当醛或酮的α-碳原子上连有羟基或氨基等可以和羰基氧原子形成氢键的基团时，试剂将从含氢键环的空间位阻较小的一边对羰基进行加成。



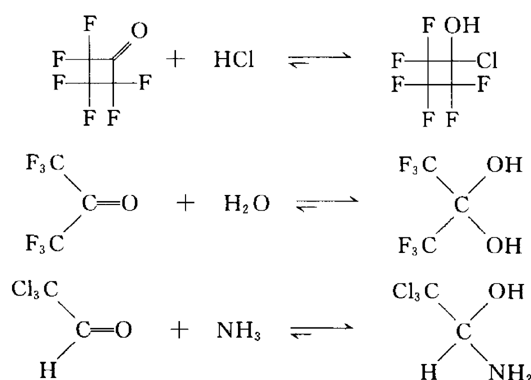
如果在羰基的α-碳原子上结合着一个卤原子，由于卤原子和羰基氧原子的电负性都很大，两者互相排斥，这时羰基化合物的优势构象是卤原子与羰基处于对位交叉位。反应时，试剂也是从空间位阻较小的一边进攻羰基。



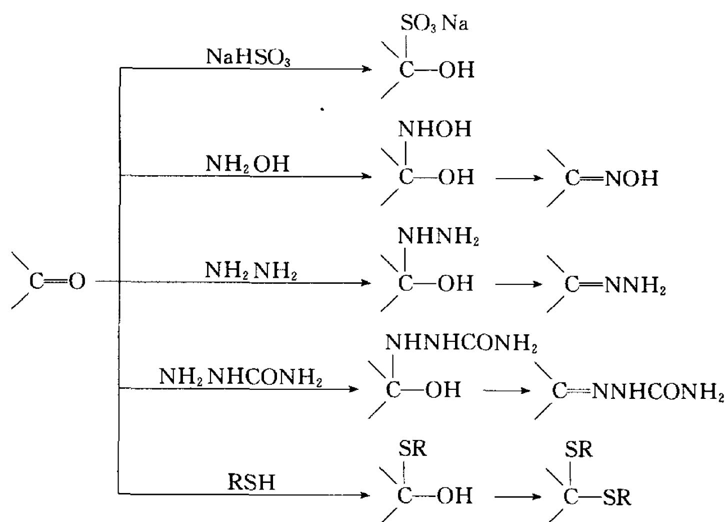
12.3.3 反应举例

1. 杂原子亲核试剂的加成

多数含杂原子的亲核试剂与醛和酮的加成反应，除亚硫酸氢盐外（因为它是强的亲核试剂），在平衡建立之后，其平衡常数均小于 1。只有当强的吸电子基与羰基相连时，才能得到可离析的加成产物。例如：

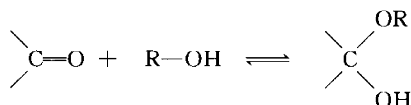


但许多羰基化合物可以分别或同时与某些杂原子亲核试剂发生不同程度的加成反应，导致不同的用途。在基础有机化学中讲过如下反应：



这里仅以羰基与醇的加成为例讨论如下。

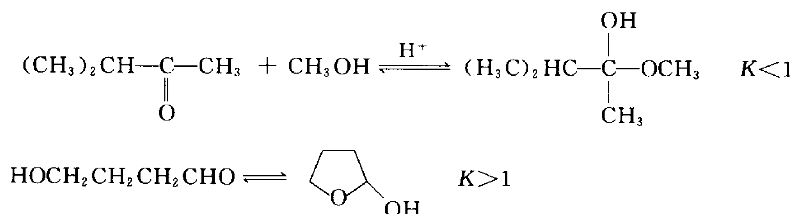
羰基化合物与醇反应生成半缩醛或半缩酮：



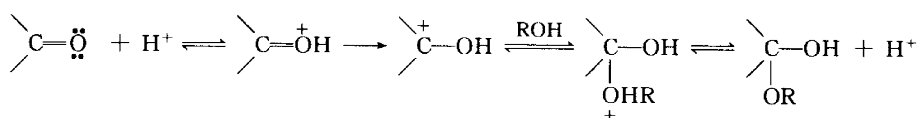
这类反应的平衡常数也受结构因素的影响。例如，乙醛与甲醇和乙醇加成，其平衡常数分别为0.75和0.50。半缩醛一般是很不稳定的，以致不能分离出来。但是，带有吸电基的某些羰基化合物可以生成稳定的半缩醛，而且可以分离出来，例如，Br_3CCHO 与 CH_3CH_2OH 所生成的半缩醛。

通常半缩醛(酮)是不稳定的，容易分解成醛(酮)和醇。但形成五元环或六元环的环状半缩醛(酮)是稳定的。例如，碳水化合物主要以半缩醛(酮)的形式存在。葡萄糖的开链式在平衡中仅约占0.003%，而主要以 α-和 β-吡喃环式存在。其中 β-吡喃环中的所有羟基都处在平伏键上，是热力学稳定的化合物。

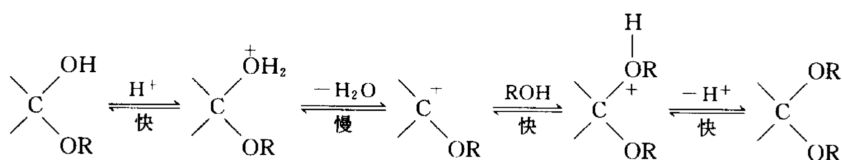
一个无环半缩醛(酮)的生成，需要醇和羰基化合物两个分子在一起来完成，每一个单独分子运动的自由度很大部分在反应前丢失。当单个分子环化成五元或六元环状半缩醛(酮)时，熵的减少相对较小。



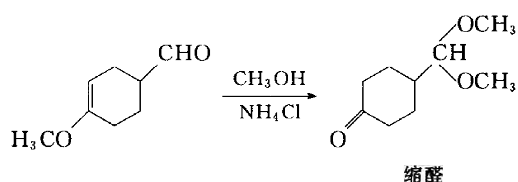
半缩醛(酮)的生成是可逆过程，反应通常被酸所催化。酸的作用是将羰基氧原子质子化而增加羰基碳原子的亲电性，其历程可表示如下：



半缩醛转化为缩醛则需要“特殊”的酸(如干燥的 HCl)催化，因为 OH 是一个不容易离去的基团，用干燥 HCl 将 OH 转变为 $^+OH_2$ 后则是一个比较容易离去的基团，这是因为氧原子上带有正电荷后，更容易吸引电子，而使 C—O 键容易断裂。同时，干燥 HCl 把 H_2O 转变为 H_3O^+，且可移动平衡。失去 H_2O 这一步，是控制反应速率的慢步骤，失去 H_2O 后生成碳正离子。随后，醇很快发生亲核进攻，继之失去 H^+ 生成缩醛，其反应历程可表示如下：



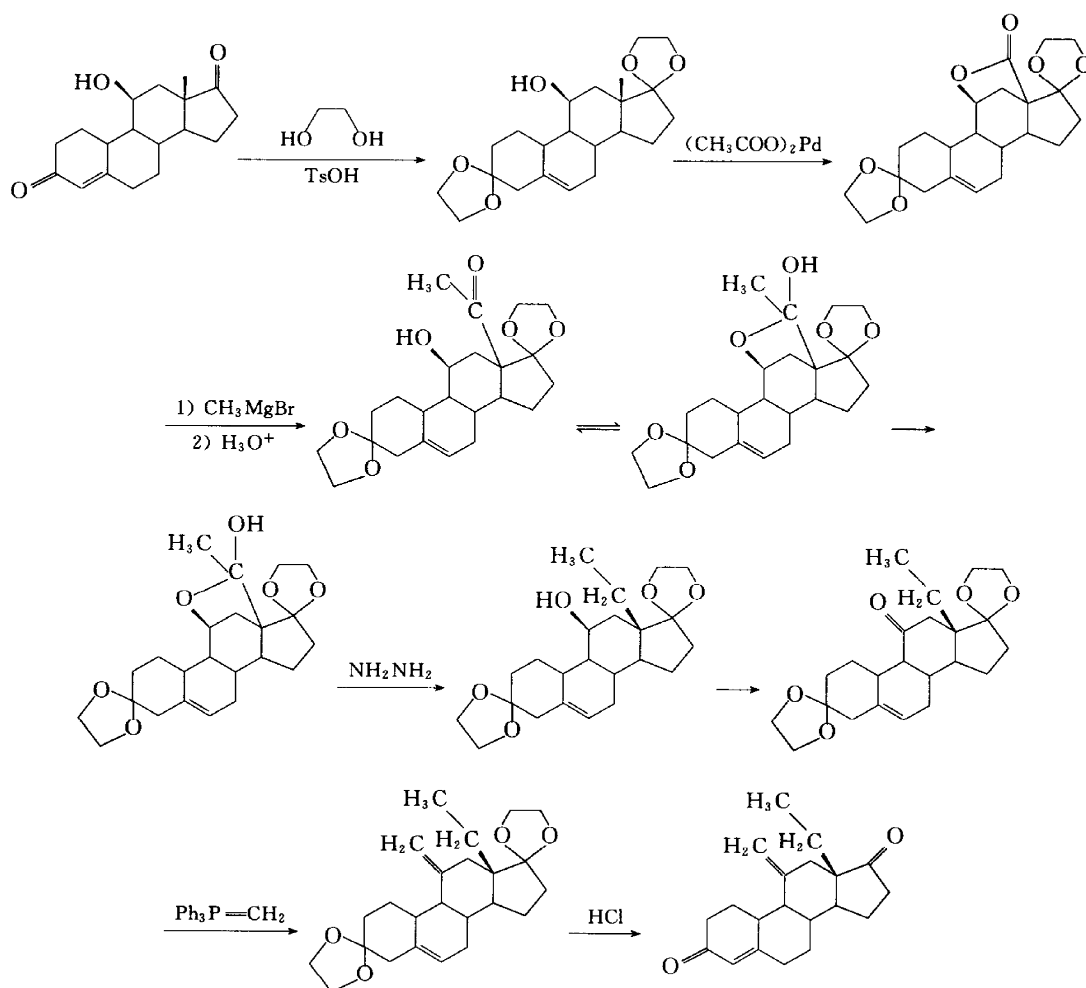
醛基比酮基活泼，容易与醇作用，例如，下列化合物用甲醇及氯化铵处理，得到的是缩醛而不是缩酮：

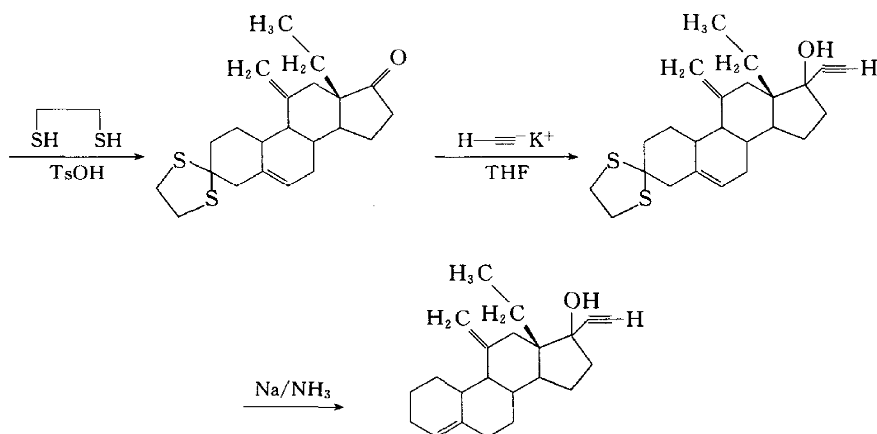


稀酸可以迅速使缩醛(酮)水解生成原化合物,其反应历程是按照生成缩醛(酮)的逆方向进行。缩醛(酮)中的 OR 是不易离去的基团,但与酸作用生成 RO^+H 后则易离去,因此缩醛水解在酸催化下进行。但碱不能催化此反应,因碱不能起到上述作用。

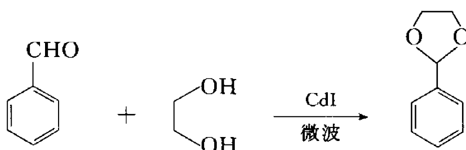
由于缩醛(酮)生成后又可水解成原来化合物,故可利用缩醛(酮)的生成来保护醛(酮)基。例如,工业上生产磺胺脒的原料氯乙醛的制备,是用乙醛为原料,使之先转变成缩醛,然后进行 α-氯代,最后将氯代缩醛水解即得氯乙醛。

在避孕药去氧孕烯(desogestrel)的合成中多次使用该法保护酮羰基:

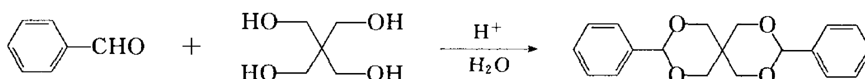




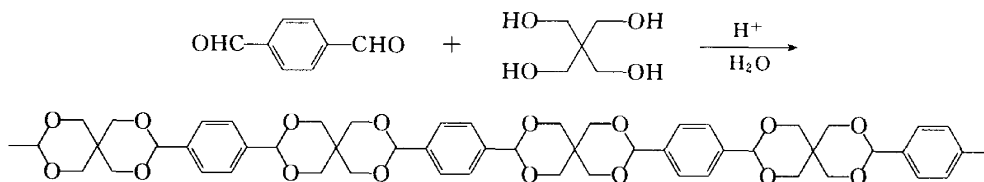
在室温下，将苯甲醛(10 mmol)、1，2-乙二醇(10 mmol)及碘化镉(5 mmol)混合物在 2450 MHz 的微波炉中照射 1.5 min 后，用 CH_2Cl_2 萃取，萃取后的溶液过硅胶色谱柱得到纯品。



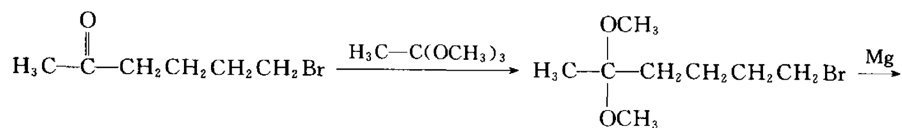
苯甲醛与季戊四醇反应，由于可生成稳定的六元环，反应可以在 HCl 的水溶液中完成。

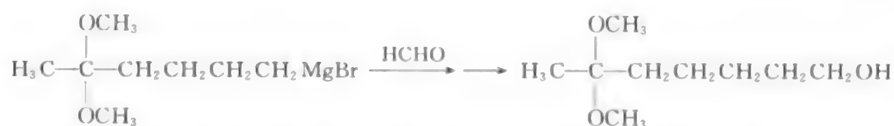


使用对苯二甲醛与季戊四醇在 HCl 的水溶液中反应，得到聚合物。



醛、酮羰基的保护最重要的还是形成缩醛和缩酮。在酸催化下，醛、酮与醇或者原甲酸酯或者与低沸点酮的缩酮反应即得。形成缩醛、缩酮的难易次序大致是：脂肪醛>芳香醛>烷基酮及环己酮>环戊酮>α,β-不饱和酮>α,α-不饱和酮≫芳香酮。缩醛或缩酮可在酸性条件下水解。二甲基及二乙基缩醛和缩酮对钠/液氨、钠、硼氢化钠、氢化铝锂、在中性和碱性条件下几乎所有的氧化剂(除臭氧外)、格氏试剂、氢化钠/碘甲烷、乙醇钾、氨、肼、氯化亚砜、吡啶等都稳定。例如

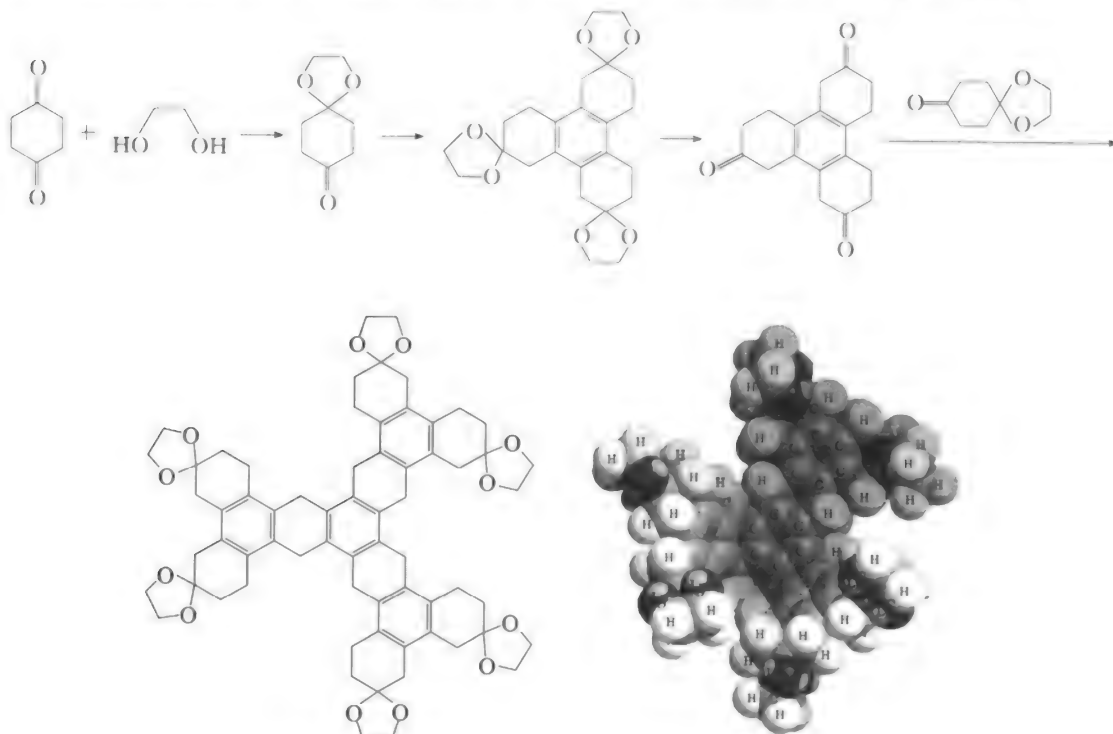




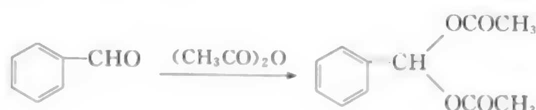
环状缩醛和缩酮：最常见的是形成1,3-二氧戊环化合物，该化合物比烷基缩醛、缩酮更为稳定，可耐大多数碱性及中性的反应条件。

1,3-二氧戊环化合物可在酸存在下用羰基化合物与乙二醇反应，用带水剂脱水而得到。除干燥氯化氢外，芳香磺酸、Lewis酸(如三氟化硼)也是常用的催化剂；吡啶盐酸盐、二氧化硒或丙二酸、已二酸是更温和的催化剂，可用于某些敏感的羰基化合物。

在酸催化下使羰基化合物与低沸点酮的二氧戊环衍生物进行交换，也是制备这类化合物的方法之一。蒸去形成的低沸点酯使平衡发生移动。常用的低沸点的二氧戊环衍生物是丁酮的二氧戊环，或者是丙酮、异丙叉丙酮的二氧戊环。利用羰基保护方法，可以制备多环化合物：



将羰基转化成胞二酸酯可以在无溶剂条件下用微波促进完成：

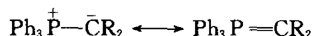


2. 碳原子亲核试剂的加成

在基础有机化学中，已经学习了许多反应。下面就Wittig反应、羟醛缩合反应、安息香缩合

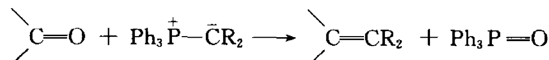
和酮的芳构化反应等进行详细论述。

(1) Wittig 反应 Wittig 试剂与羰基化合物首先进行亲核加成，最后生成烯烃的反应，称为 Wittig 反应。Wittig 试剂是一种磷的内鎓盐，也叫磷叶立德。它在相邻的两个原子上具有相反的电荷，其中磷是缺电子的 Lewis 酸结构，而碳负离子则是 8 电子的带有负电荷的亲核中心，但其受邻近的磷正离子的影响而稳定(因碳的 2 p 轨道与磷的空 3 d 轨道在侧面相互重叠构成离域轨道，使碳上的负电荷得到分散)。人们有时也把 Wittig 试剂写成双键形式，称为内鎓盐的烯式。Wittig 试剂用共振的形式可表示如下：



但核磁共振谱分析结果表明，其结构主要是内鎓盐的极性结构，而烯式的双键结构即使有也是微量的。

Wittig 反应可用一般形式表示如下：

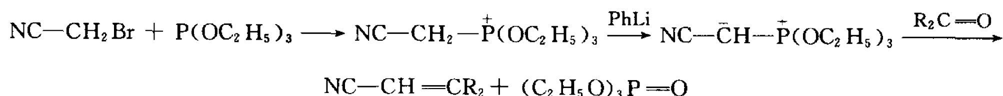


此反应应用很广。醛和酮可以是脂肪的、脂环的或芳香的；它可以包括双键或三键；也可以包括各种基团，如 OH、OR、NR_2、芳香的硝基或卤素、缩醛、甚至酯基等。

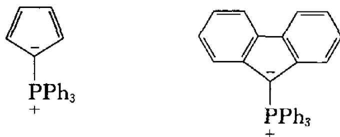
Wittig 试剂可以包括双键、三键、芳基或某些官能团。简单的 Wittig 试剂(R＝H 或烷基)很活泼，与氧(包括空气)、水、氢卤酸、醇等能起反应，因此该反应需控制在没有这些物质存在的情况下进行。当 COR、CN、COOR、CHO 等吸电子基与带负电荷的碳原子相连时，由于吸电子的诱导效应和共轭效应的存在，使碳原子上的负电荷得到分散，因此这样的 Wittig 试剂是比较稳定的。例如：



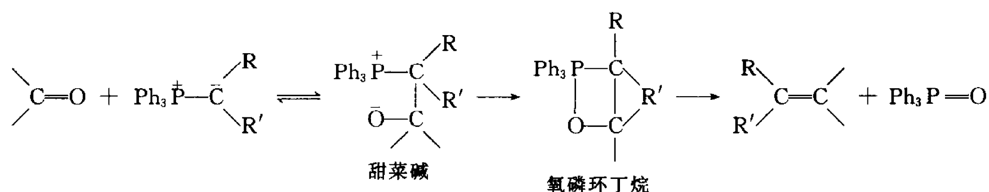
它们虽然能与醛作用，但因活性降低，与酮作用较慢或不发生反应。为了与酮能发生反应，一个改进的方法是用磷酸三乙酯代替三苯基膦(Wadsworth－Emmons 反应)。例如：



α 位连有苯基或乙烯基时，由于它们也能稳定碳负离子，故这样的 Wittig 试剂也是稳定的。例如，下列化合物与醛和酮都不起反应。



① 反应历程：Wittig 反应的历程可能如下：

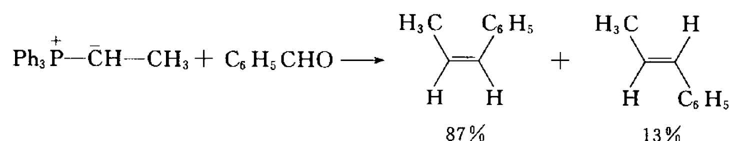


Wittig 试剂首先与羰基化合物发生亲核加成，生成极性的甜菜碱(betaine)或氧磷环丁烷(oxaphosphetane)，也可能是甜菜碱进一步关环生成氧磷环丁烷，后者分解生成产物。稳定的三苯基氧膦的生成是 Wittig 反应完成的重要推动因素。

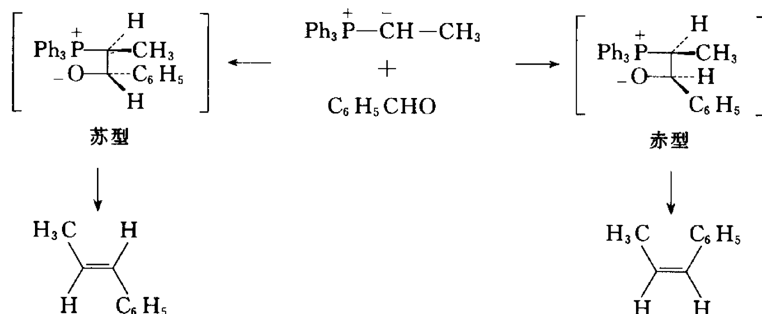
此反应的活化熵是负值，支持这个历程。在某些情况下，甜菜碱和氧磷环丁烷也可以被分离出来。

② 立体化学：经 Wittig 反应生成的烯烃，其双键的位置完全可以预言，但烯烃的立体化学关系则比较复杂，因为它与反应物和试剂的结构及反应条件等许多因素有关。

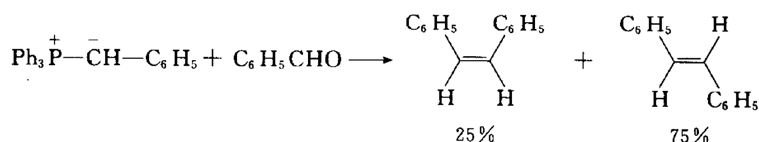
经 Wittig 反应生成的烯烃，通常是顺式和反式异构体的混合物。如果使用活泼的 Wittig 试剂，则混合物中通常是顺式烯烃较多。例如：



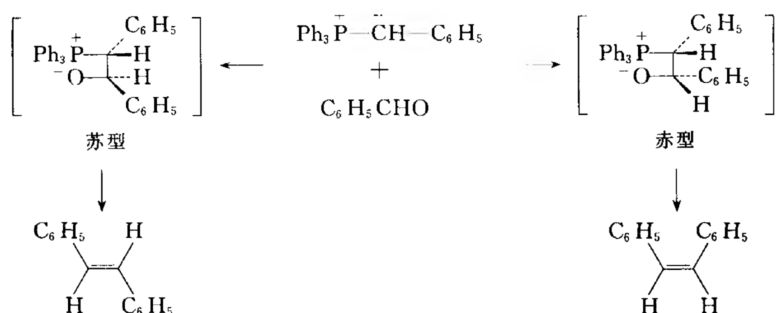
这可能是由于生成的甜菜碱中间体是不可逆的，而动力学有利的赤型将优先生成，故分解后生成的烯烃以顺式为多：



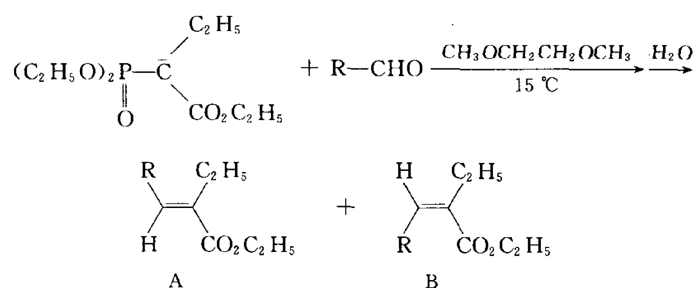
然而，当使用因共轭而得到稳定的 Wittig 试剂和羰基化合物时，则反式烯烃通常成为主要产物。例如：



其原因可能是生成的甜菜碱中间体是可逆的，赤型和苏型可以相互转变，使热力学更稳定的苏型成为主要中间体，后者分解生成反式烯烃：

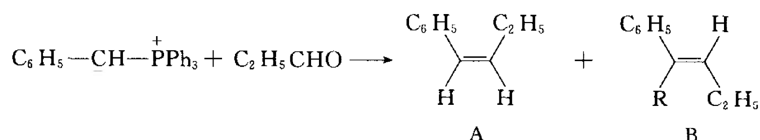


烯烃立体选择性的程度与 Wittig 试剂和羰基化合物中取代基的性质有关。例如：



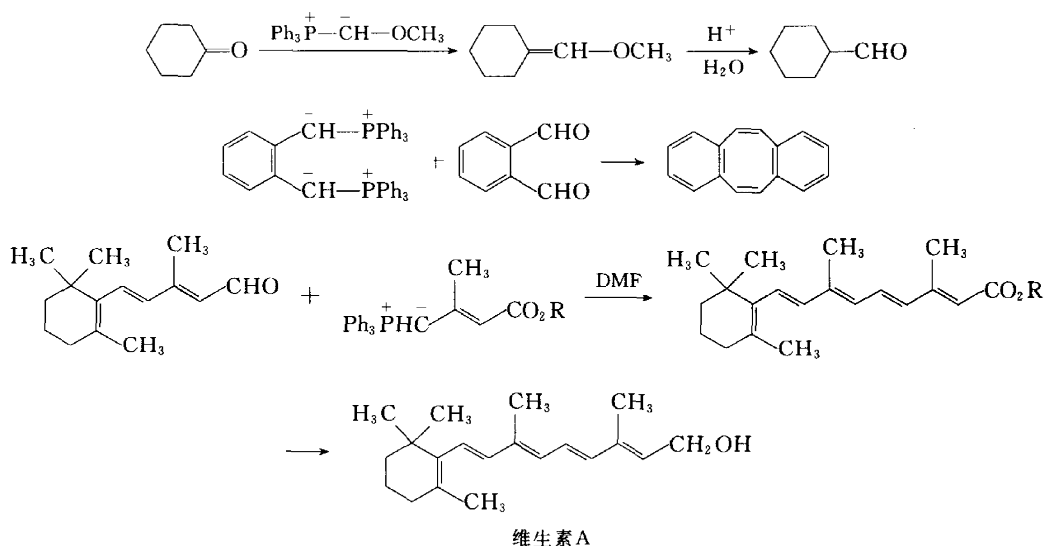
R	$x_A/\%$	$x_B/\%$
CH_3	82	18
C_2H_5	59	41
$(CH_3)_2CH$	10	84
$(CH_3)_3C$	45	55

溶剂的性质对烯烃顺反异构体的比例也有影响。当使用 α 位连有芳基、酰基等稳定的 Wittig 试剂与羰基化合物在质子溶剂或极性非质子溶剂中进行反应时，通常有利于生成顺式烯烃。但是，当反应在非极性非质子溶剂中进行时，反式烯烃的量明显增加。例如：



溶剂	$x_A/\%$	$x_B/\%$
C_6H_6	18～27	73～82
C_6H_6＋悬浮的 LiBr	23～27	73～77
C_2H_5OH	47～52	48～57
$(CH_3)_2NCHO$	39～46	54～61
$(CH_3)_2NCHO$＋溶解的 LiBr	41～46	54～59

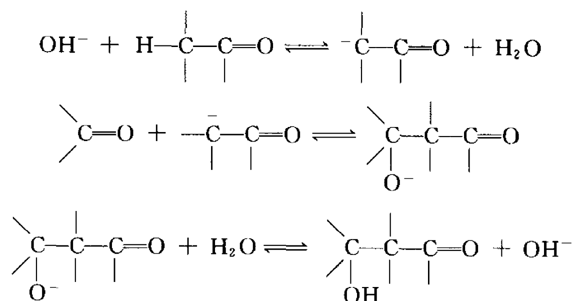
③ 应用：Wittig 反应在有机合成中具有较广泛的用途，可用来合成烯烃、醛、β,γ-不饱和酸、含 C_5～C_{16}的单环或多环化合物，以及天然产物等。例如：



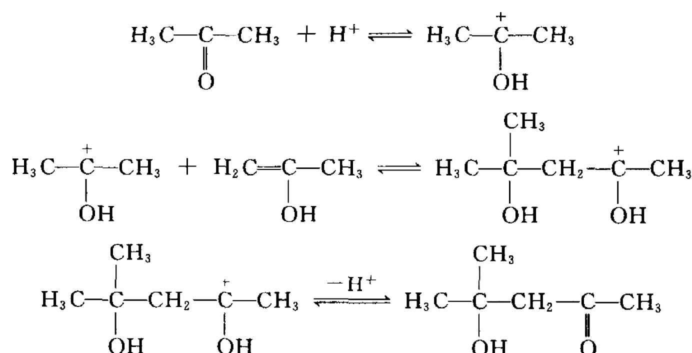
维生素A

(2) 羟醛缩合反应　在酸或碱催化剂的作用下，含有 α-氢原子的醛或酮相互作用，生成羟基醛或羟基酮，称为羟醛缩合反应。

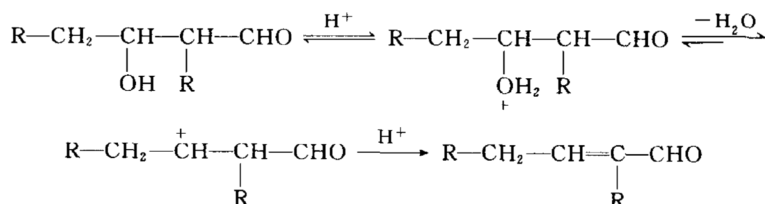
用碱作催化剂时，碱(一般是 OH^-)使一分子羰基化合物转变成碳负离子，后者作为亲核试剂加到另一分子羰基碳原子上，生成 α-羟基醛(或酮)。其反应历程如下：



实验发现，反应物是醛时，平衡有利于羟醛的生成。第二步正反应与第一步逆反应实质上是相互竞争的。若反应在 D_2O 中进行时，未发现乙醛中的 α-H 与 D 的交换。这说明第二步反应比第一步反应快得多，以致第一步反应实际上已成为不可逆的了，这意味着第一步反应是控制反应速率的一步。动力学研究表明，第一步碳负离子的生成是控制反应速率的步骤。反应物是酮(如丙酮)时，在 D_2O 中进行反应，发现未反应的丙酮中有 H 被 D 取代，说明第二步的正反应比第一步的逆反应不再是快的，即控制反应速率这一步是碳负离子与第二分子丙酮发生亲核加成这一步。对于酮，即使是最简单的丙酮，平衡也永远偏向左方，产物只约有 2%。这是由于碳负离子进攻酮比进攻醛的羰基碳原子难得多。但用酸作催化剂，酮比较容易发生缩合反应。酸催化的反应历程如下：

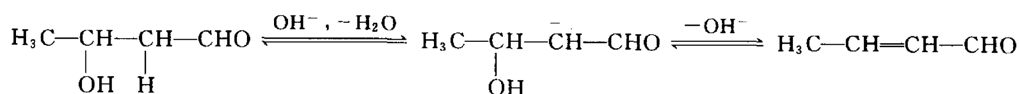


β-羟基醛或酮，一般在酸性条件下发生脱水，生成α,β-不饱和羰基化合物：

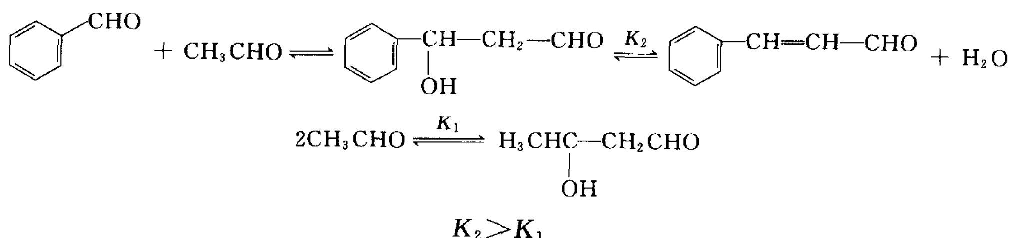


在缩合产物中，如果羟基连在叔碳原子上，则几乎经常发生酸催化脱水。

在碱的作用下，羟醛也可脱水。例如：



当用两种不同的醛或酮进行醇醛缩合时，其中的一个醛必须无α-氢原子，只能提供羰基作为碳负离子接受体，这种交叉羟醛缩合反应才具有合成意义。例如：

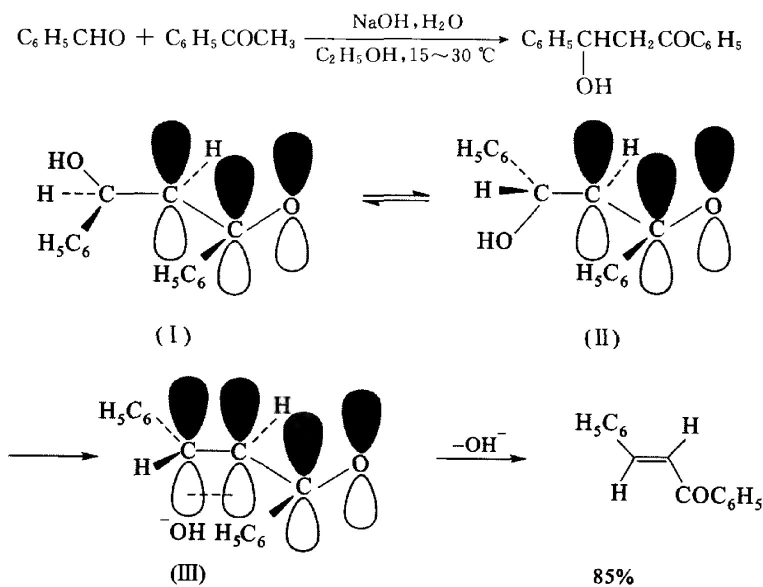


$$K_2 > K_1$$

在 NaOH 水溶液存在下，芳醛与简单的脂肪醛或甲基酮的缩合，称为 Claisen-Schmidt 缩合。像所预料的那样，芳醛的芳环上含有给电子基时，使反应减慢。例如，对甲氧基苯甲醛的反应速率是苯甲醛的 1/7。

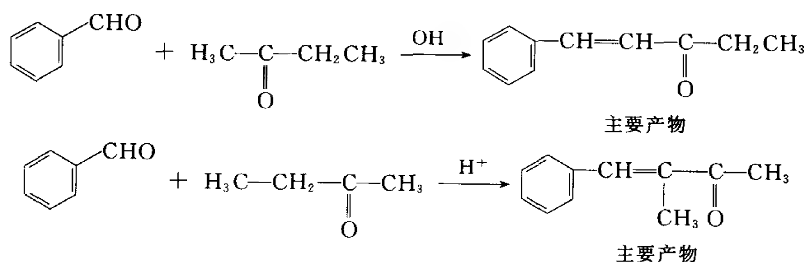
在 Claisen-Schmidt 缩合的条件下，简单醛（酮）的自身缩合反应，可能与交叉缩合反应发生竞争，但由于交叉缩合与脱水后形成的产物的双键不仅与羰基而且与苯环形成共轭体系，故其稳定性比简单醛自身缩合脱水后形成的产物要稳定，所以 $K_2 > K_1$。另外，芳醛的 Cannizzarro 反应是很慢的，在整个反应中不是一个重要的竞争反应，因此 Claisen-Schmidt 缩合反应在有机合成中具有重要意义。

值得注意的是，芳醛和甲基酮的碱性缩合，所得不饱和酮倾向于反式立体构型。这种立体选择性应从脱水反应的过渡态来考虑。在这个过渡态中，原芳醛中的醛基碳原子与原甲基酮的 α-碳原子和羰基处于同一平面，当芳基与原甲基酮中的 R 基在同一侧时比在异侧时的非键张力大，而使过渡态的能量较高，所以生成的产物以反式异构体为主。例如：

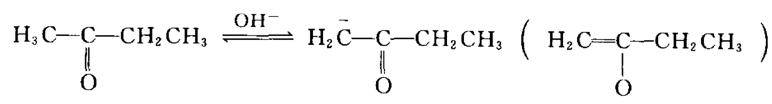


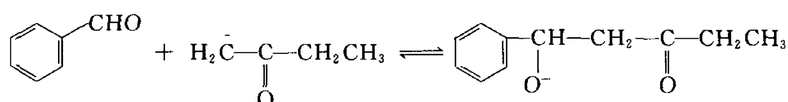
在此反应中，烯醇负离子的脱水主要是通过构象式(Ⅱ)而不是(Ⅰ)，因为这样立体效应较小[两个大基(苯基)处于反式]。由(Ⅱ)脱水形成过渡态(Ⅲ)，后者两个大基(苯基)仍处于反式，立体效应较小。在这两种影响因素中，过渡态的影响通常是更重要的。

醇醛缩合反应既可被碱催化又可被酸催化，但由于催化剂不同产物各异。例如，2-丁酮与苯甲醛的反应，碱催化主要得到直链缩合物，而酸催化则主要得到支链缩合物：

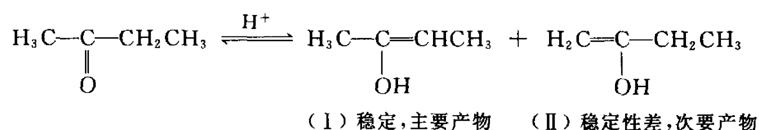


造成这种结果主要是因条件不同酮的烯醇化产物不同所致。在碱中生成烯醇负离子的过渡态，受诱导和空间效应的影响，OH^- 进攻 2-丁酮的甲基比亚甲基更有利，因为甲基比亚甲基的酸性强且空间阻碍作用小，故反应按下式进行：

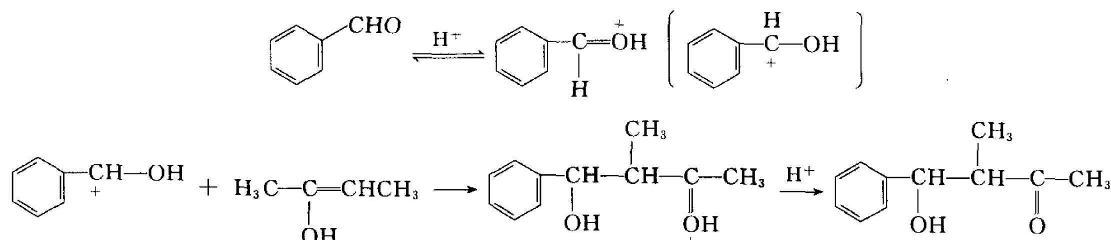




在酸催化下,酮的烯醇化方向主要受烯醇式能量的控制。其烯醇化的方式有两种可能：

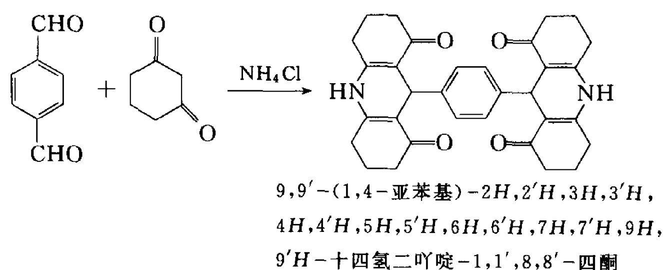


从超共轭效应来看,(Ⅰ)比(Ⅱ)的能量低且稳定些,故(Ⅰ)是酸催化反应的主要产物。反应按下式进行：



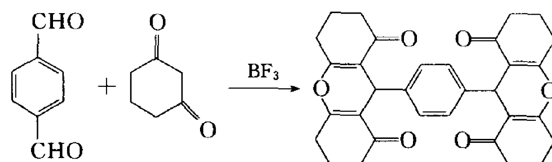
总之,对于不对称酮,因酸或碱催化所得烯醇化产物的结构不同,故与羰基化合物的缩合产物不同。碱催化有利于直链产物的生成,酸催化有利于支链产物的生成。

将对苯二甲醛和1,3-环己二酮在无溶剂下借助微波反应,已成功地合成了吖啶类化合物。

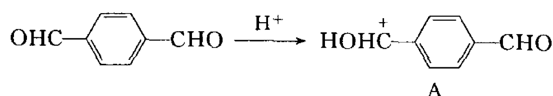


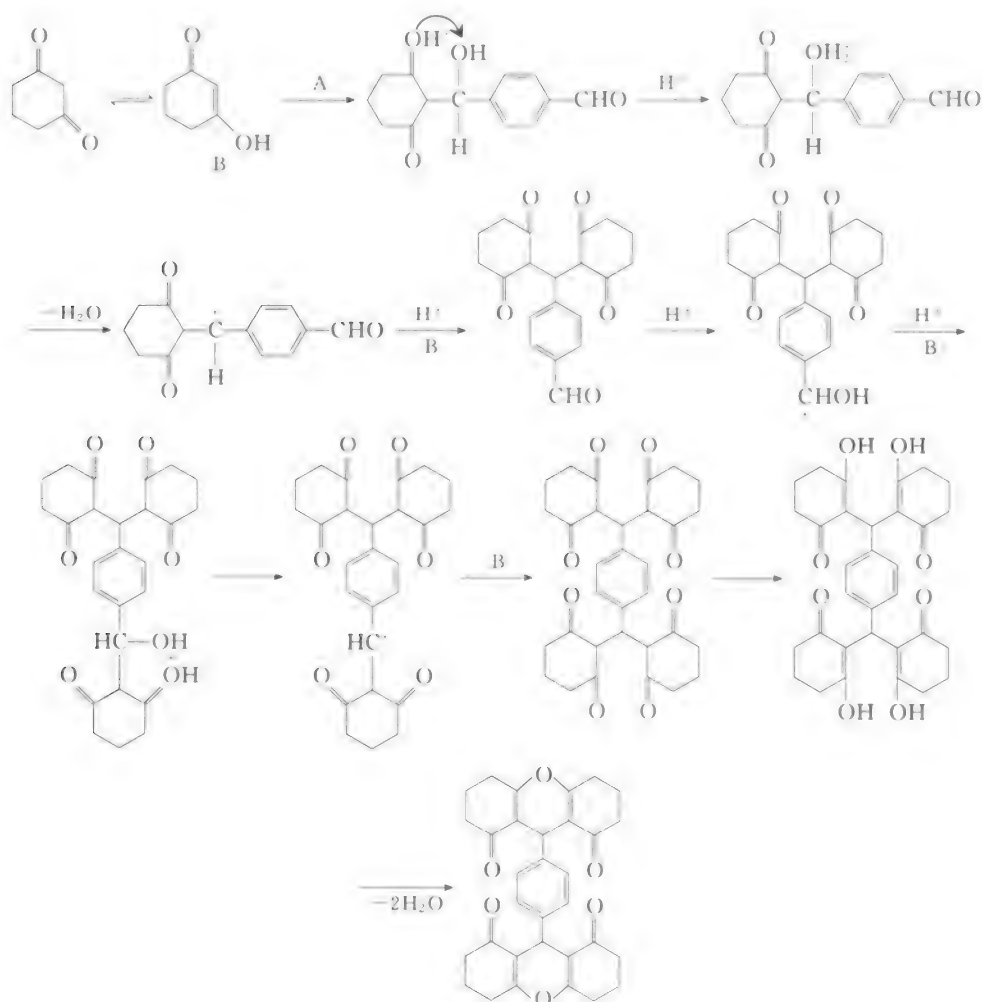
9,9′-(1,4-亚苯基)-2*H*,2′*H*,3*H*,3′*H*,4*H*,4′*H*,5*H*,5′*H*,6*H*,6′*H*,7*H*,7′*H*,9*H*,9′*H*-十四氢二吖啶-1,1′,8,8′-四酮

同理,也可以合成9,9′-(1,4-亚苯基)-2*H*,2′*H*,3*H*,3′*H*,4*H*,4′*H*,5*H*,5′*H*,6*H*,6′*H*,7*H*,7′*H*,9*H*,9′*H*-十四氢二咕吨-1,1′,8,8′-四酮：

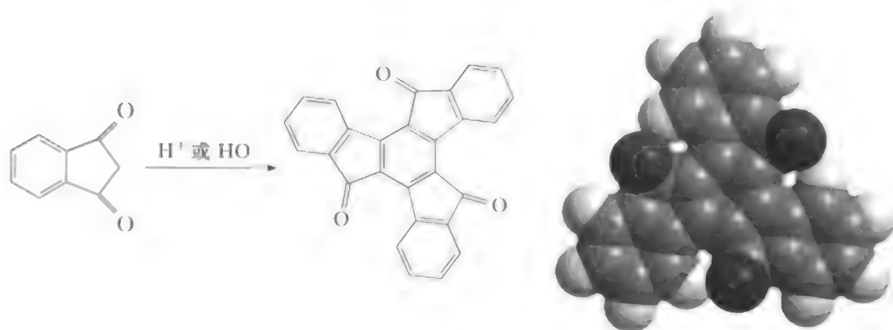


其可能的反应历程如下：

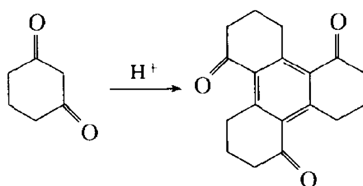




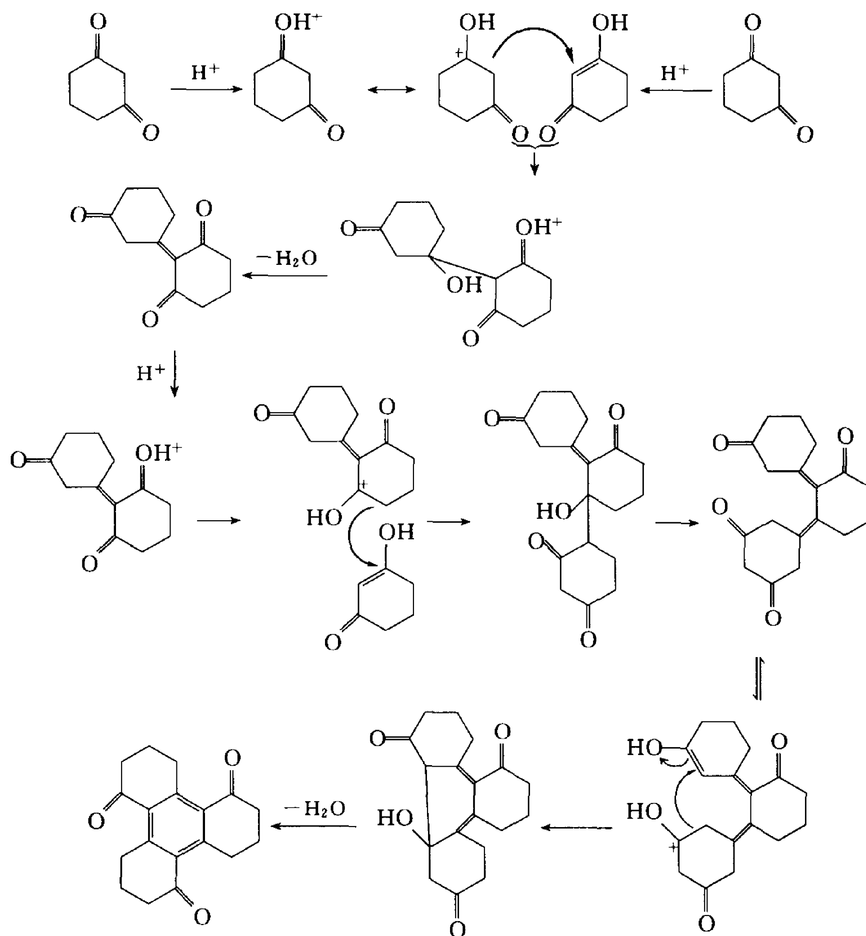
(3) **酮的芳构化反应** 自 1877 年盖布瑞尔和迈塞尔发现环酮三聚反应以来，该类反应在有机合成中发挥了很大作用。如 1,3-茚二酮无论在酸或碱介质中，均能以高产率得到产物(吐昔酮)。



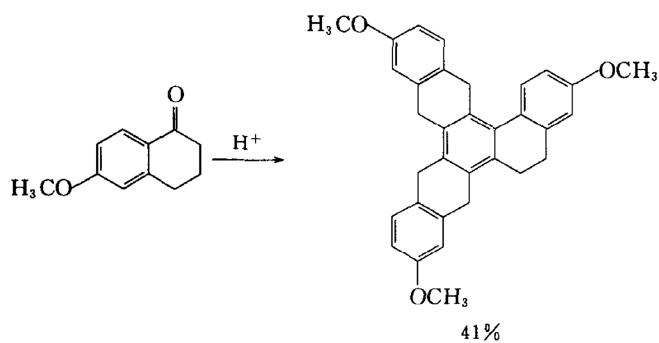
我们利用 1,3-环己二酮在酸催化下，实现了酮三聚反应，收率 45%：



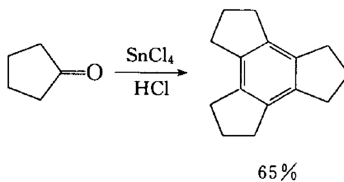
其反应历程如下：



利用该反应，已经合成了许多有趣的化合物：

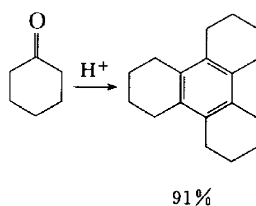


Pyrko A N. Zh Org Khim. 1992, 28: 215.



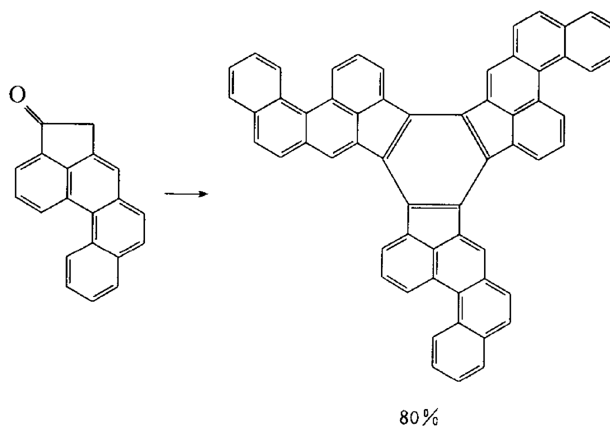
65%

Elmorsy S S, Pelter A, Smith K. Tetrah edron lett. 1991, 32: 4175.



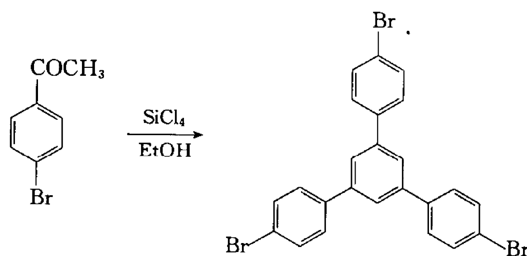
91%

Svet ozarskii S V, Razuvaev G A, Volkov G A. J Gen Chem USSR. 1960, 30: 2023.

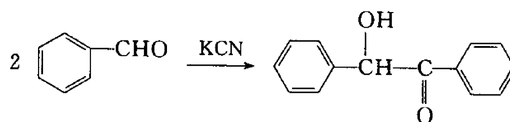


80%

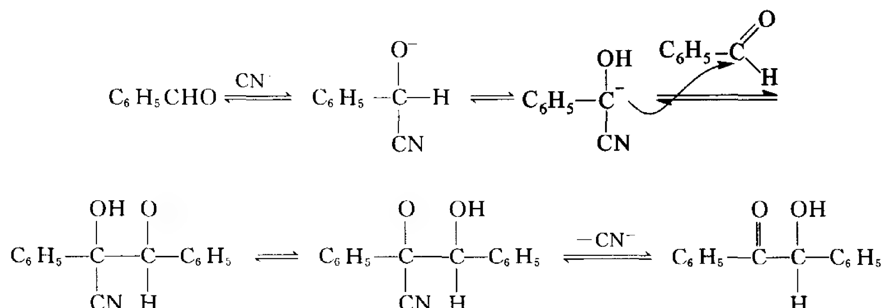
Boorum M M, Vaisl'ev Y V, Drewello T. Science. 2001, 294: 828.



（4）安息香缩合　这是一个两分子芳醛在 KCN 作用下，生成 α−羟基酮的反应。例如：

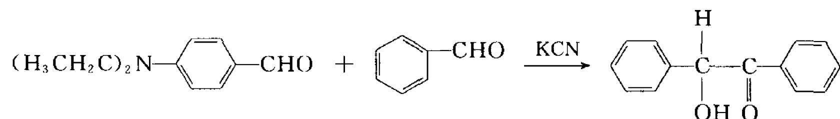


其反应历程如下：

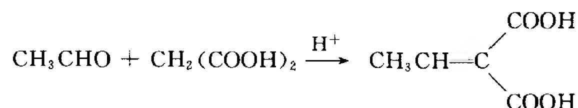


从安息香缩合历程可知，CN^- 在这里起到三种作用。CN^- 首先作为亲核试剂，进攻一分子醛；由于 CN^- 的吸电子作用，质子发生交换，生成碳负离子，使醛基成为亲核基团，即羰基发生极性反转；CN^- 同时也是一个较好的离去基团，因而最后可以离去。

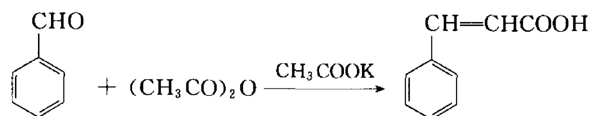
芳香环的邻对位上有给电子基团或吸电子基团时不发生安息香缩合反应，但可以和苯甲醛缩合，生成一个有取代基而另一个没有取代基的不对称 α－羟基酮。



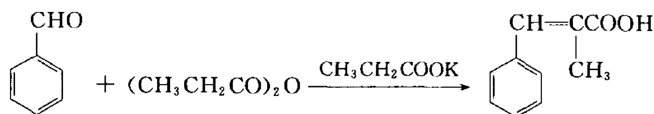
(5) Knoevenagel 反应　醛酮与活泼氢的反应称为 Knoevenagel 反应。例如：



(6) Perkin 反应　由于酸酐的 α－氢比羧酸盐的 α－氢要活泼，更容易被碱夺去形成碳负离子。在 Perkin 反应中与芳醛作用的是酸酐而不是羧酸盐。羧酸盐是碱性催化剂。



如使用丙酸酐，则生成带支链的芳香不饱和酸。



(7) Mannich 反应　醛(通常是甲醛)和仲胺(以盐的形式)与含有活泼氢的化合物所发生的缩合反应，即活泼氢化合物的胺甲基化反应称为 Mannich 反应。所得产物 β－氨基酮叫 Mannich 碱：

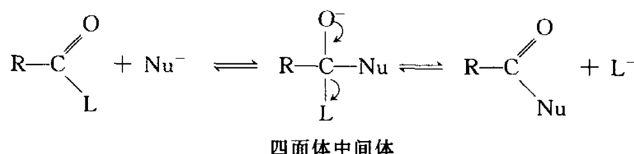


Mannich 反应所用原料广泛，包括：氨、伯胺和仲胺，醛及至少含有一个活泼氢的化合物如酮、β-酮酯、β-氰酯、硝基烷、炔(含有 ═CH)、酚、吲哚等。Mannich 反应在合成上除可生成氨基酮等产物外，还可通过 β-氨基或其衍生物季铵盐的消除，生成 α,β-不饱和醛、酮(其反应机理见12.7)。

12.4 羧酸衍生物与亲核试剂的反应

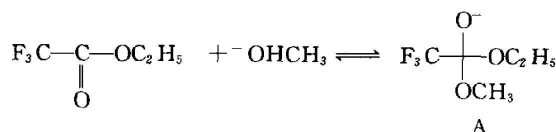
12.4.1 反应历程

羧酸衍生物中也有一个羰基，易发生亲核加成反应，但加成物多不稳定，接着发生消除。反应最初是亲核试剂进攻羰基碳原子，随后另外一个基团被取代，此过程虽然有可能是一种直接取代过程(Nu^- 取代 L^-，即 S_N2 过程)，但在大多数例子中，此过程是以分步方式进行的。第一步，亲核试剂加到羰基碳原子上，生成一个四面体中间体。第二步，离去基团离去，同时羰基再生：



四面体中间体

虽然通常不可能分离出四面体中间体，但在丁醚中，甲醇钠与三氟乙酸乙酯反应生成化合物 A 已经光谱法得到证实：



即把甲醇钠加到三氟乙酸乙酯的丁醚溶液中，在红外光谱中 C ═O 吸收(1 790 cm^{-1})完全消失。若把干燥的 HCl 气体通入溶液中，化合物 A 又可以无变化地恢复原状。

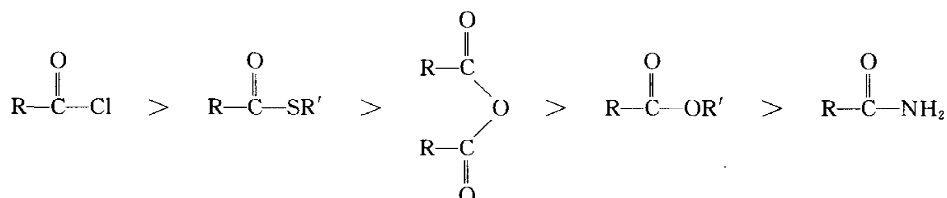
从反应历程可以看出，此反应首先发生亲核加成，然后进行消除，最后结果显示取代反应，而并非直接取代，故此反应属于加成-消除历程。

12.4.2 结构与活性的关系

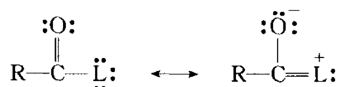
羧酸衍生物与亲核试剂进行加成-消除反应的难易程度，与简单的羰基化合物如醛和酮有些相似，与烃基的电子效应和空间效应以及亲核试剂的特性有关。但它们相互影响的结果，使羧酸衍生物的活性不同于醛和酮。在特定亲核试剂的作用下，羧酸衍生物的相对活性主要取决于：

① 与羰基直接相连的离去基团的电子效应；② 离去基团离去的相对能力。

已知羧酸衍生物与亲核试剂反应的相对活性是：

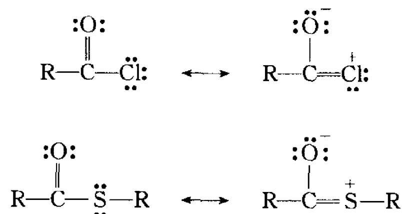


这些化合物有一共同的特点，即具有未共用电子对的原子直接与酰基相连，因此下列共振对杂化体的贡献是十分重要的：



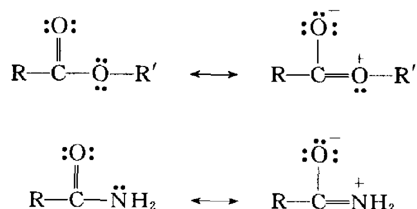
就整体而言，共振效应增强了羰基碳原子和离去基团之间键的强度，使离去基团不易离去。

酰氯和硫醇酯受这种共振效应的影响可能最小，因为它需要碳原子的 2p 轨道和氯或硫原子的 3p 轨道重叠，由于这些轨道大小不同，它们之间的重叠可能最小：



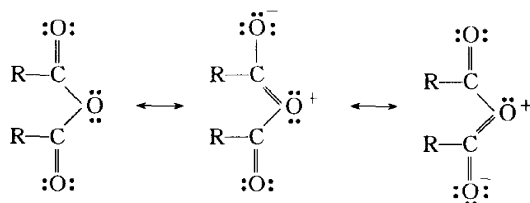
这样，在共振的基础上，酰氯和硫醇酯被稳定化的程度最小，同时氯具有强的吸电子诱导效应，因此在这些酰基化合物当中酰氯是最活泼的。

对于酯和酰胺，共振效应比较大，因为碳原子的 2p 轨道和氧或氮原子的 2p 轨道之间的重叠程度较大：

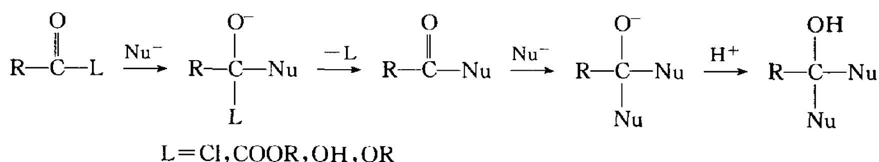


这样，OR 和 NH_2 最大程度地被稳定了，因而最不活泼。另外，由于氧比氮有较大的电负性，因此酯比酰胺的反应活性高。

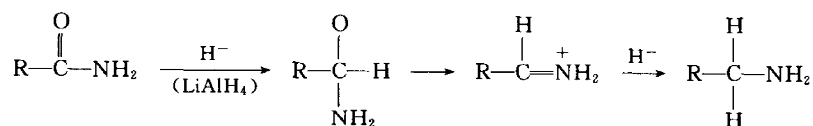
对于酸酐，轨道重叠的程度较大。与酯相比，酸酐是两个酰基与氧相连，因此酸酐中的酰基比酯中的烷氧基的稳定作用小，因为共振效应位移在两个酰基之间，所以酸酐比酯活泼。



羧酸衍生物与亲核试剂的反应，由于亲核试剂亲核性的强弱和离去基团的不同，所得产物的类型不同。对于弱的和中等强度的亲核试剂，反应仅仅进行到生成取代产物为止，但用强亲核试剂，反应可进一步进行。例如，有机金属试剂由于很活泼，可与羧酸衍生物发生两次加成反应生成叔醇：



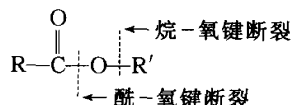
对于消除反应这一步，离去基团 L 离去的相对难易程度，与在饱和碳原子上的亲核取代反应所观察到的结果是一致的。由于 Cl^- 负离子最稳定（它的共轭酸是很强的酸），它最容易被消除。RO^- 负离子的稳定性居中，它被消除的容易程度较小。$^-NH_2$ 负离子是这些基团中稳定性最小的，它被消除是最困难的，这与前面讨论是一致的。因此酰胺与上述化合物不同，如它与 $LiAlH_4$ 反应最后生成胺：



12.4.3 反应举例

在羧酸衍生物中，以酯化、水解反应研究得较为详细。从酯类结构分析，它在水解时可以有酰－氧键断裂和烷－氧键断裂，简称酰－氧断裂和烷－氧断裂。但动力学和同位素实验研究表明，多数酯水解发生酰－氧键断裂，少数可发生烷－氧键断裂。

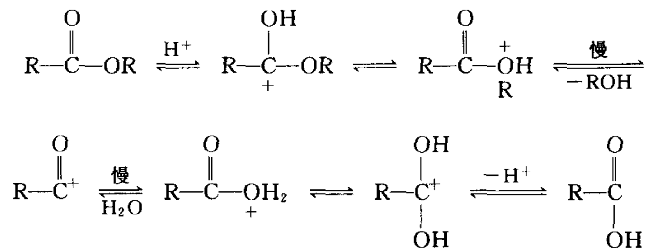
酯在酸或碱的存在下均可发生水解反应。酸催化是可逆反应，其逆反应即酯化反应。碱催化通常是不可逆的，也叫皂化反应。



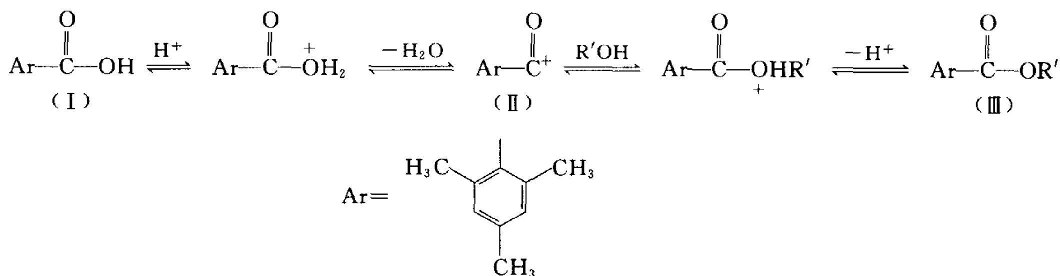
截至目前关于羧酸酯的酸碱水解至少证明有如下四种历程：

(1) $A_{AC}1$ 历程　$A_{AC}1$(acid catalysis, unimolecular acyl-oxygen cleavage)历程是酸催化酰－

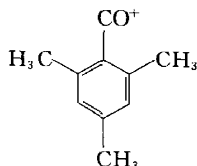
氧键断裂单分子历程。



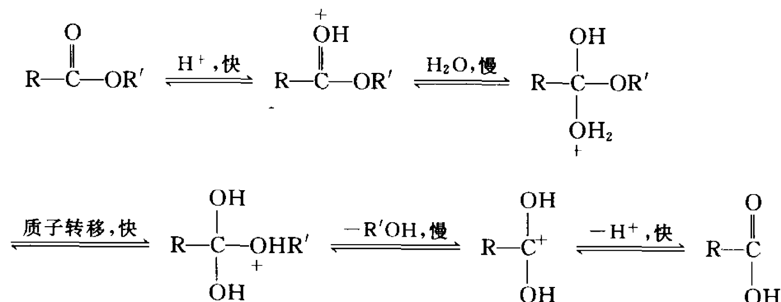
对于空间效应很大的酸或酯，例如，2,4,6-三甲基苯甲酸（Ⅰ）在酸催化条件下不能酯化，其酯（Ⅲ）也不能水解，但把酸或酯溶于浓 H_2SO_4 中，然后将此溶液倒入醇或水中，则发生定量的酯化或水解反应，反应经酰基正离子（Ⅱ）生成酯或酸。



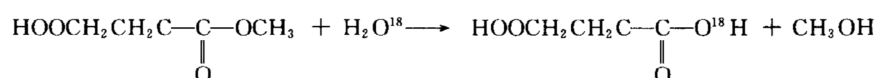
2,4,6-三甲基苯甲酸溶解于浓 H_2SO_4 中，凝固点降低至原凝固点的 1/4，而苯甲酸溶解于浓 H_2SO_4 中，凝固点仅降低一半，说明前者生成了酰基正离子：



(2) $A_{AC}2$ 历程　$A_{AC}2$ 历程是酸催化酰-氧键断裂双分子历程。

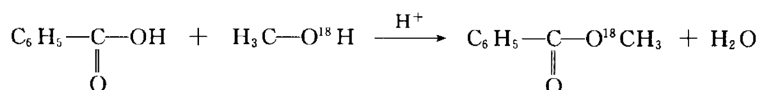


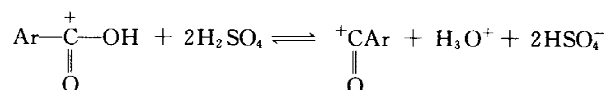
酰-氧键断裂最令人信服的证据是，用标记的水（H_2O^{18}）水解丁二酸甲酯，得到普通的甲醇和含有 O^{18} 的丁二酸：

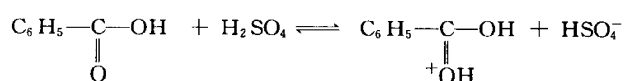


由于质子迅速地交换，羧基的两个氧原子是等同的，但为了简单起见，O^{18}写在 OH 上。

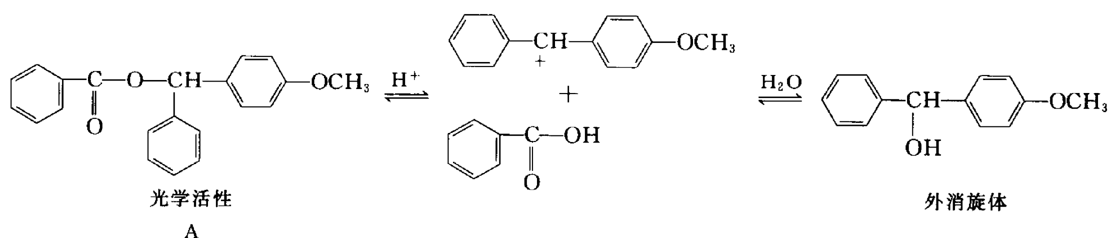
根据微观可逆性原则，其逆反应即酯化反应也包括酰-氧键断裂。例如：



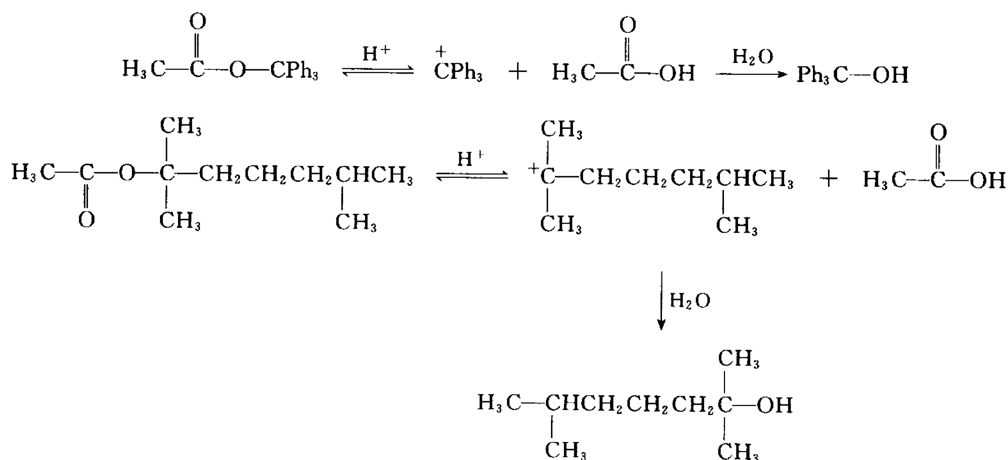




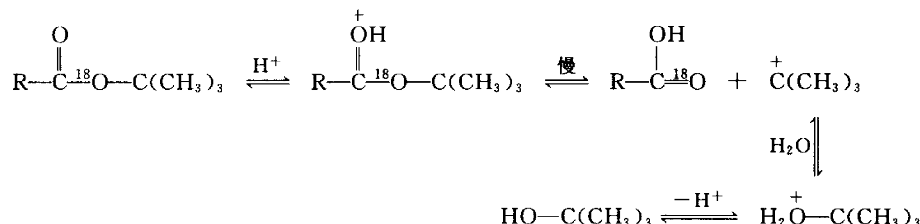
(3) $A_{AL}1$ 历程　$A_{AL}1$(acid catalysis, unimolecular alkyl-oxygen cleavage)历程是酸催化烷-氧键断裂单分子历程。在酸催化酯的水解反应中，当 RCOOR′分子中的 R′能够生成高度稳定的碳正离子，同时使用强极性介质时，发生烷-氧键断裂。例如，光学活性物质 A 在酸存在下水解，生成的醇是外消旋混合物。如果水解是酰-氧键断裂，则将得到光学活性醇，因为酰-氧键断裂未涉及手性碳原子。



$RCOOCAr_3$ 型和 $RCOOCR_3$ 型的酯，在酸催化水解时，由于可以生成稳定的碳正离子，故也可发生烷-氧键断裂，例如：



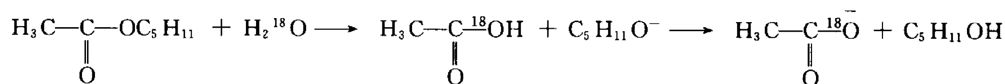
在酸催化下，酯水解的烷-氧键断裂的历程已被^{18}O标记实验所证实。其历程如下：



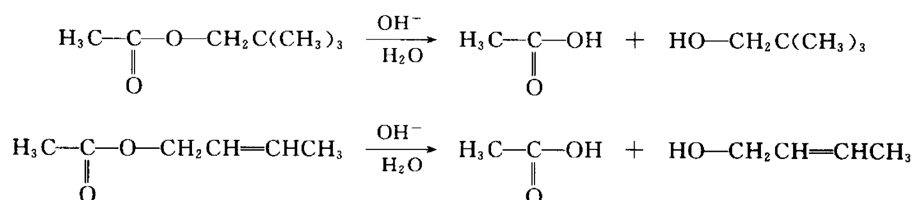
动力学研究结果表明，这类反应为一级反应。此反应历程称为酸催化单分子烷-氧键断裂历程，可用 $A_{AL}1$ 表示。

(4) $B_{AC}2$ 历程 $B_{AC}2$(base catalysis, bimolecular acyl-oxygen cleavage)历程是碱催化酰-氧键断裂双分子历程。酯的水解可被碱催化。由于 OH^- 和 OR^- 的亲核性较强，因此在它们存在下反应进行得较快。羧酸酯水解的常用方法之一，通常是在其沸点时用碱的水溶液处理。反应的动力学是双分子的，反应速率$=k$[酯][OH^-]，即过渡态包含一分子的酯和一分子催化用的碱。

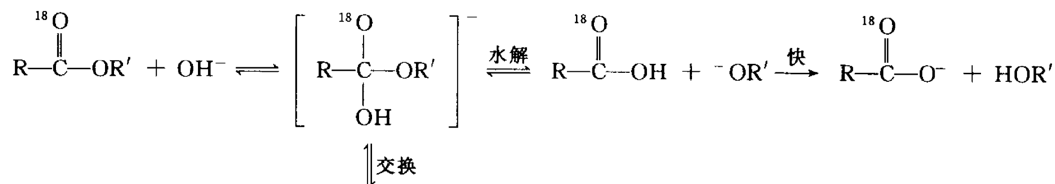
同位素(^{18}O)和立体化学的研究结果表明，这类反应通常发生酰-氧键断裂。例如，乙酸正戊酯在 $H_2{}^{18}O$ 中的碱催化水解，是羧酸中而不是醇中含有标记氧。

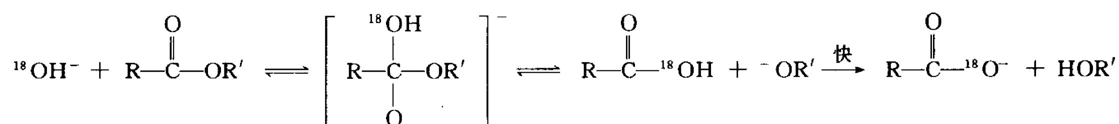


乙酸新戊酯和乙酸-2-丁烯酯的碱催化水解，所得产物中没有重排产品，说明反应过程中没有新戊基正离子和2-丁烯基正离子的生成，进一步支持了酰-氧键断裂这一结论。



上述反应其结果是 OH 取代了 OR，但已有许多实验证明，反应不是一步完成的而是分步进行的。例如，用^{18}O在羰基位置标记的酯进行不完全水解，在不同的时间分析未反应的酯，发现未反应的酯中^{18}O逐渐丢失。同样，一个酯在 $H_2{}^{18}O$ 中水解，则在未反应的酯中含有标记氧。酯和水之间的氧交换现象，利用如下说法很容易解释，即反应是通过加成-消除过程和形成一个四面体中间体，在这个中间体中两个氧是等同的。





反应速率的控制步骤几乎肯定是 OH^- 进攻反应物酯，总反应实际上是不可逆的，因为 $^-OR'$ 是从酸中移去一个质子，而不是进攻酸中的羰基碳原子，同时羧酸根负离子与 HOR' 或 $^-OR'$ 不发生亲核加成反应。

由于四面体中间体具有负电荷，同时比较拥挤，酯的碱性水解将受极性和立体效应的影响。因此，当酯的酰基上连有吸电子基时，将加速反应的进行，且随其吸电子能力的增强反应速率增大，如表 12-7 所示。这个结论还可以从表中一系列基团相应的活化焓逐渐减少得到支持。

表 12-7 取代乙酸乙酯碱性水解的相对速率

$$R—CO_2C_2H_5 + OH^- \xrightarrow{H_2O} R—CO_2^- + C_2H_5OH$$

R	$k_{相对}$	$\Delta H/(kJ \cdot mol^{-1})$
CH_3	1	45.14
CH_2Cl	290	34.69
$CHCl_2$	6 130	24.66
CH_3CO	7 200	—
CCl_3	23 150	20.06

空间效应的影响，可以从大的取代基不论连接在酰基上还是烷基上均使反应速率减小而得到证实。例如，$RCO_2C_2H_5$ 类型的酯，于 30 ℃，在 87.8％乙醇-水溶液中水解的相对速率如表 12-8 所示；CH_3CO_2R 类型的酯，于 25 ℃，在 70％水-丙酮溶液中水解的相对速率如 12-9 所示。

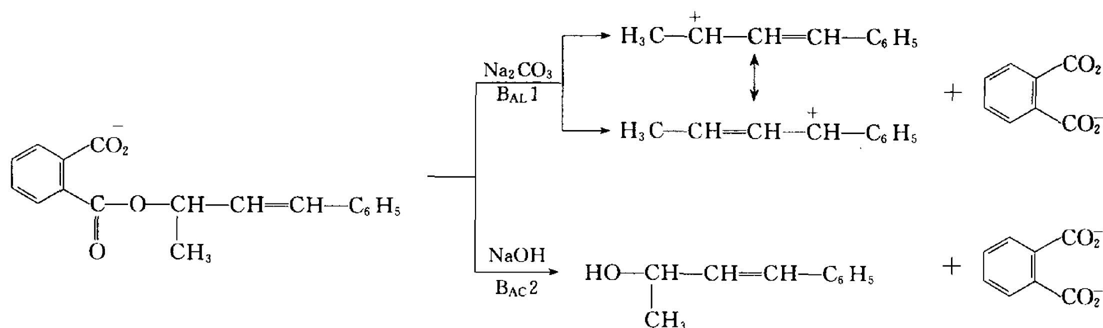
表 12-8 $RCO_2C_2H_5$ 类型酯水解的相对速率

R	$k_{相对}$	R	$k_{相对}$
CH_3	1	$C(CH_3)_3$	0.010
CH_2CH_3	0.470	C_6H_5	0.102
$CH(CH_3)_2$	0.100		

表 12-9 CH_3CO_2R 类型酯水解的相对速率

R	$k_{相对}$	R	$k_{相对}$
CH_3	1	$C(CH_3)_3$	0.002
CH_2CH_3	0.431	环-C_6H_{11}	0.042
$CH(CH_3)_2$	0.065		

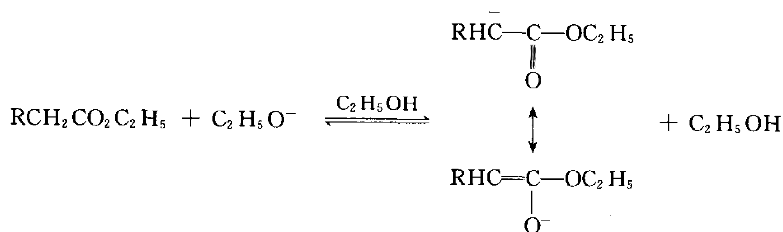
碱催化酯的水解除按上述方式断裂外，也可以进行双分子烷－氧键断裂或单分子烷－氧键断裂，将随酯的结构和反应条件而异。通常酯的水解若能生成稳定的碳正离子，则有利于单分子烷－氧键断裂，在中性和弱碱性溶液中水解时，已经观察到这种现象。如果增加碱的浓度，也观察到按双分子酰－氧键断裂过程。例如，邻苯二甲酸－1－甲基－3－苯基－2－丙烯酯在 Na_2CO_3 溶液中水解得到两种互为异构体的醇的混合物，说明反应发生了烷－氧键断裂生成了烯丙型碳正离子，后者经重排得到两种碳正离子。然而，在 NaOH 溶液中水解则得到构型保持的醇，说明发生了双分子酰－氧键断裂。



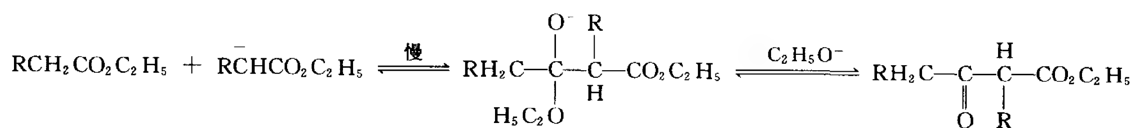
12.4.4　Claisen 酯缩合及其有关反应

含有 α－氢原子的酯，在强碱性催化剂如 $NaOC_2H_5$、$NaNH_2$ 等作用下，两分子酯缩合生成 β－羰基酯的反应称为 Claisen 酯缩合反应。此反应与醇醛缩合反应很相似。酯分子中的 α－氢虽然酸性较弱，但在强碱作用下仍然可以转变成碳负离子，后者作为亲核试剂进攻另一分子酯的羰基碳原子发生亲核加成。但两者有一个重要的区别，Claisen 酯缩合的原始加成物有一个很容易离去的基团 OR，所以与醇醛缩合反应获得质子不同，在 Claisen 酯缩合反应中是消除 OR 生成 β－酮酸酯。Claisen 酯缩合反应的历程如下：

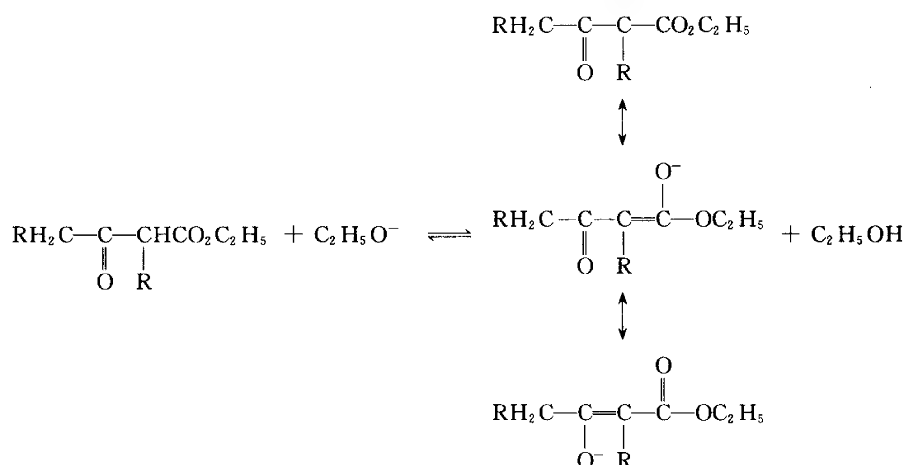
第一步



第二步

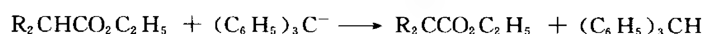


第三步



在反应过程中，催化剂强碱是 $C_2H_5O^-$，把略多于 1 mol 的 Na 原子和少量 C_2H_5OH 加入反应体系中使之产生 $C_2H_5O^-Na^+$，从而保持着 $C_2H_5O^-$ 的浓度。反应需要过量的碱是为了把 β-酮酸酯转变成其负离子，使平衡不断向右移动，因为 $RCH_2COCH(R)CO_2C_2H_5$ 的酸性比 C_2H_5OH 强。第三步反应是必须的，因为第一步反应生成碳负离子的平衡是偏向左方的。

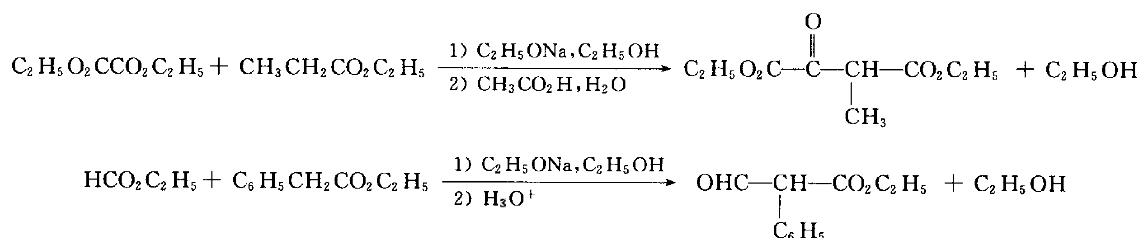
在碱 $C_2H_5O^-$ 的作用下，$R_2CHCO_2C_2H_5$ 不发生酯缩合反应。从反应式来看，虽然 β-酮酸酯 $R_2CHCOCR_2CO_2C_2H_5$ 是可以生成的，但由于这个产物没有 α-氢原子，不能转变成其负离子，所以 β-酮酸酯 $R_2CHCOCR_2CO_2C_2H_5$ 也就不能生成。只有使用很强的碱如 $(C_6H_5)_3C^-Na^+$，由于它可以使第一步反应变成不可逆：



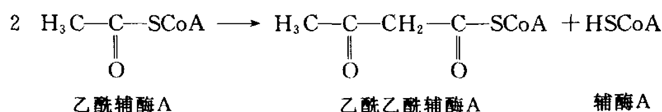
$$R_2CHCO_2C_2H_5 + (C_6H_5)_3C^- \longrightarrow R_2\bar{C}CO_2C_2H_5 + (C_6H_5)_3CH$$

从而可以使 $R_2CHCO_2C_2H_5$ 发生 Claisen 酯缩合反应。

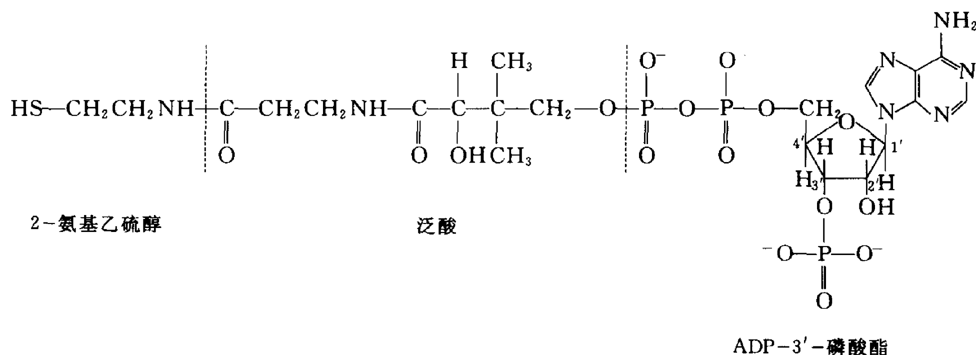
当两个不同的酯在同样条件下进行缩合时，通常得到四种不同的产物，在有机合成上没有重要价值。然而，当其中一个酯没有 α-氢原子时，如甲酸酯、草酸酯、苯甲酸酯和碳酸酯等，可以作为羰基的提供者，另一个具有 α-氢原子的酯作为亲核试剂，这种不同酯之间的缩合反应，在有机合成上也具有重要意义。例如：



类似的 Claisen 酯缩合反应在生物合成中也存在。例如，乙酰辅酶 A(一种硫醇酯)在酶的催化作用下，可以发生类似与 Claisen 酯缩合反应生成辅酶 A，这是一种生物过程。



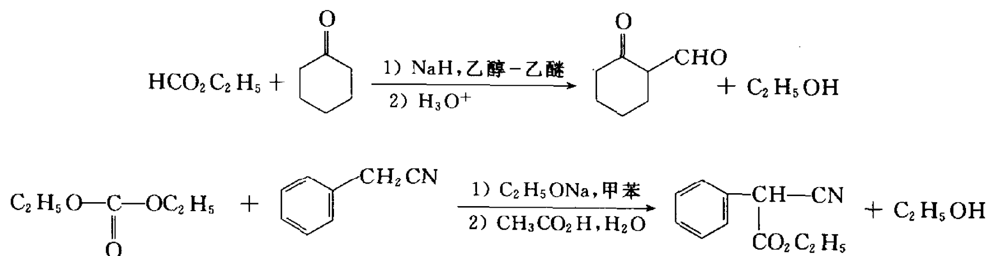
辅酶 A 的结构式如下：



分子中的活性基团是处于分子端位的巯基(SH)。

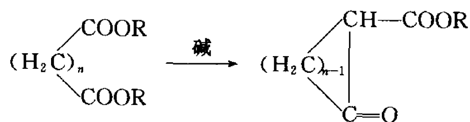
乙酰辅酶 A 来自碳水化合物以及氨基酸和脂肪的分解，在萜烯、甾族化合物和脂肪酸的生物合成中，它是关键的物质。

酯还可以与含有活泼 α-氢原子的化合物如酮和腈等进行缩合反应。例如：

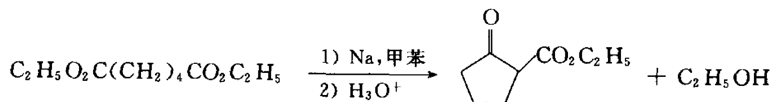


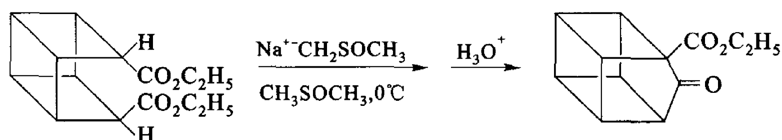
其中酯与酮缩合反应是合成 β-二酮的较好方法。

当两个酯基在同一分子内时，可以发生分子内的缩合反应生成环状 β-酮酯，此反应叫 Dieckmann缩合反应：



此反应对于合成五、六和七元环化合物是很成功的。例如：





利用 Dieckmann 缩合反应合成九到十二元环化合物产率很低或不能生成。若采用高度稀释的方法可以合成大环化合物，因为在这种情况下，碳负离子进攻本分子内一端的羰基比进攻另一分子的羰基概率较大。

12.5 金属氢化物与羰基的亲核加成反应

某些试剂在不同的条件下可以提供氢负离子对羰基化合物进行亲核加成，使羰基化合物转变成还原产物，因此这些反应也属于还原反应。但它不同于催化还原，它通常采用金属氢化物如 $NaBH_4$、金属醇化物如异丙醇铝(醇铝选择性地还原醛和酮成为相应的伯醇和仲醇的反应称为 Meerwein－Pondorf－Verley 还原)以及某些特殊反应如 Cannizarro 反应来完成。对于催化还原，C═O 双键与 C═C 、C≡C 、C═N 、C≡N 重键比较，稍有差异，所以在后者存在时，C═O 双键的选择性还原，一般不采用催化还原的方法，但可采用氢负离子给予体作还原剂，它一般不还原 C═C 双键和 C≡C 三键(与 C═O 双键处于共轭者有时受影响)。这里仅就某些络合金属氢化物做一介绍。

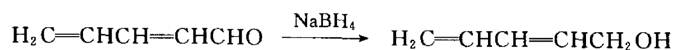
12.5.1 反应历程

络合金属氢化物是一类较强的亲核试剂，其中最常用的为氢化铝锂和硼氢化钠，但其亲核活性将依赖于金属氢化物的特性。例如，氢化铝锂比硼氢化钠是更强的还原剂，它们对于羰基化合物的选择性如表 12－10 所示。

表 12－10 金属氢化物对不同官能团还原的选择性

化合物	$LiAlH_4$	$LiBH_4$	$NaBH_4$
RCHO	+	+	+
R_2CO	+	+	+
RCOCl	+	+	+
RCO_2R'	+	+	−
RCO_2H	+	±	−
RCN	+	−	−
RNO_2	+	−	−
$ArNO_2$	−	±	−
RX	+	±	−

适当选择金属氢化物，常常能够进行选择性还原。例如：



$$H_2C{=}CHCH{=}CHCHO \xrightarrow{NaBH_4} H_2C{=}CHCH{=}CHCH_2OH$$

$$\text{4-(CO}_2\text{C}_2\text{H}_5\text{)环己酮} \xrightarrow[CH_3OH]{NaBH_4} \text{(H, OH; H, CO}_2\text{C}_2\text{H}_5\text{)环己醇} + \text{(HO, H; H, CO}_2\text{C}_2\text{H}_5\text{)环己醇}$$

在 $LiAlH_4$ 中，有效的还原剂是 AlH_4^-，它充当强还原剂氢负离子(H^-)的提供者，所以反应不能在质子性溶剂(如 H_2O、ROH 等)中进行，因为 H^+ 将与 H^- 结合生成 H_2。由于氢化锂铝可溶于醚中，故通常用醚和四氢呋喃作溶剂。

醛或酮与氢化锂铝的反应，包括亲核试剂 AlH_4^- 给出 H^-，后者不可逆地加到羰基碳原子上，余下的部分与氧结合，其反应历程如下：

$$H_3Al^- {-}H + (H_3C)_2C{=}O\,Li^+ \xrightarrow{1} \left[H{\cdots}C(CH_3)_2{-}O^-\,Li^+ \cdots H_3Al \right] \longrightarrow Li^+\,H_3Al^-{-}O{-}CH(CH_3)_2 \xrightarrow[2]{(CH_3)_2CO}$$

$$Li^+\,H_2Al^-[OCH(CH_3)_2]_2 \xrightarrow[3]{(CH_3)_2CO} Li^+\,HAl^-[OCH(CH_3)_2]_3 \xrightarrow[4]{(CH_3)_2CO} Li^+\,Al^-[OCH(CH_3)_2]_4$$

加成产物经水解即得到醇。大量证据表明，上述氢转移反应的速率逐次减小(速率：第 1 步>第 2 步>第 3 步>第 4 步)，因为随着络合金属化合物中电负性较大的烷氧取代基数目的增多，氢负离子的除去将变得越来越困难。由于烷氧基氢化铝锂的活性比氢化铝锂低，不仅制备这些化合物成为可能，且因其比氢化铝锂有较高的选择性，可以进行分子内的选择性还原。例如，下列酮酯用三叔丁氧基氢化铝锂作还原剂时，只还原酮基而不还原酯基。

$$\text{(H}_3\text{CO}_2\text{C-甾体-COCH}_3\text{)} \xrightarrow[\text{四氢呋喃},0\sim5\ ^\circ C]{LiHAl[OC(CH_3)_3]_3} \xrightarrow[H_2O]{(NH_4)_2SO_4} \text{(H}_3\text{CO}_2\text{C-甾体-CHOHCH}_3\text{)}$$

硼氢化钠的活性虽然比较小，但它可以在羟基溶剂中使用，这是它的一大优点。所有ⅢA 族元素的络合氢化物的还原历程大致相同，例如，与 AlH_4^- 相似，BH_4^- 与羰基的亲核加成，在氢负离子转移到羰基碳原子上的同时，也伴随着发生硼与氧的结合：

$$H_3B^-{-}H + (H_3C)_2C{=}O \xrightarrow{1} H_3B^-{-}O{-}CH(CH_3)_2 \xrightarrow[2]{(CH_3)_2CO} H_2B^-[OCH(CH_3)_2]_2 \xrightarrow[3]{(CH_3)_2CO}$$

$$HB^-[OCH(CH_3)_2]_3 \xrightarrow[4]{(CH_3)_2CO} B^-[OCH(CH_3)_2]_4$$

加成产物经水解也得到相应的醇。若用醇作溶剂，则与用醚作溶剂略有不同：

$$(H_3C)_2HC-O-H \cdots H_3B^{-}-H + H_3C-C(=O)-CH_3 \longrightarrow (CH_3)_2CHOH + H_3B^{-}-O-CH(CH_3)_2$$

除这一步之外，其他各步反应是相同的。

羧酸及其衍生物也能与氢负离子进行亲核加成。氢负离子给予体与羧酸衍生物的反应依赖于反应物和试剂的性质。例如，活性较强的氢化铝锂能与羧酸及其衍生物等许多化合物反应，而硼氢化钠因活性较小而有较大的选择性，仅与活泼的酰卤反应。另外，酰卤、酸酐、酯和羧酸被还原成伯醇，然而适当选择反应条件和氢负离子的来源，也可以分离出醛。酰胺被还原成胺，但在某些情况下也能得到醛。

酰卤、酸酐、酯和羧酸用氢化铝锂还原的历程分两步进行，第一步是氢负离子与羰基发生亲核加成反应，然后失去离去基团生成醛或醛络合物。但生成的醛不能被分离出来，因为它与氢负离子很快发生反应，最后生成醇。

$$R-C(L)=O + LiAlH_4 \rightleftharpoons R-C(L)=O\cdots Li\cdots H-AlH_3 \rightleftharpoons R-CH(L)-O-AlH_3 \rightleftharpoons R-CH(L)-O-AlH_3$$

$$\rightleftharpoons R-C(=O)-H + LiAlH_3L$$

$$R-C(=O)-H + \begin{matrix} LiAlH_4 \\ 或 \\ LiAlH_3L \end{matrix} \longrightarrow \xrightarrow{H_2O} RCH_2OH$$

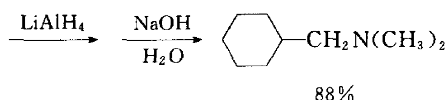
在羧酸的反应中，由于氢化铝锂是强碱，两者发生酸碱反应(放热反应)，故消耗一个氢负离子的同时生成盐，但这种盐可以与很强的氢负离子提供者进一步反应生成醇。

$$RCO_2H + LiAlH_4 \longrightarrow RCO_2Al^- H_3Li^+ + H_2$$

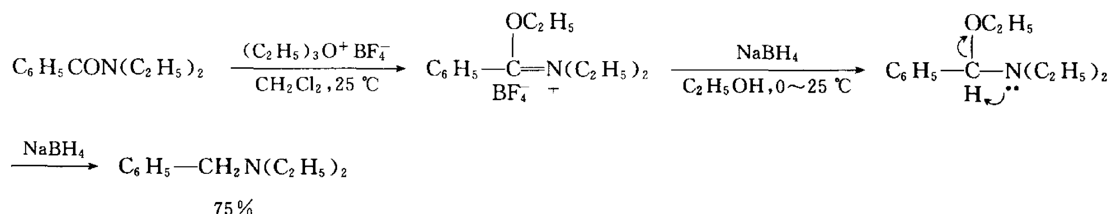
$$RCO_2Al^- H_3Li^+ \longrightarrow \xrightarrow{H_3O^+} RCH_2OH$$

在酰胺的反应中，其被还原的细节尚不十分清楚，可能的历程是：氢负离子与酰胺的羰基碳原子加成，随后氧原子以铝的氧化物形式失去，最后亚胺很快被还原成胺。这种还原反应是制备胺的重要方法之一。例如：

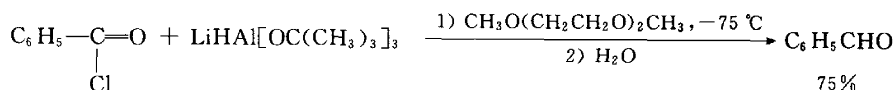
$$C_6H_{11}-C(=O)-N(CH_3)_2 \xrightarrow[乙醚，回流]{LiAlH_4} C_6H_{11}-CH(O-AlH_3)-\ddot{N}(CH_3)_2 \longrightarrow C_6H_{11}-CH=\overset{+}{N}(CH_3)_2$$



虽然酰胺通常不被硼氢化钠还原，但它们能被烷基化成容易被还原的亚胺酯盐，后者可被硼氢化钠还原成胺：



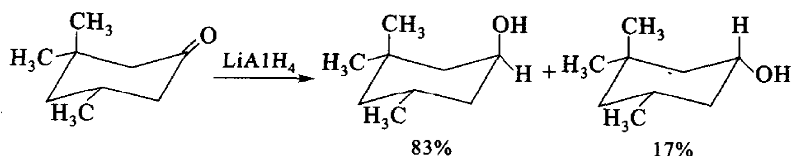
羧酸衍生物用上述试剂还原成醛是困难的，要想达到此目的，办法之一是使用活性较差的立体分枝较大的氢负离子给予体。例如，活泼的酰氯与立体分枝较大的三叔丁氧基氢化铝锂反应，由于后者空间效应较大，阻碍了它与生成的醛进一步反应，这样可使反应停留在醛的阶段。



12.5.2 反应的立体化学

非环状的醛或酮与氢负离子给予体的亲核加成，氢负离子从羰基所在平面的上或下侧进攻羰基碳原子，其概率一般是相同的，故产物没有立体选择性。然而，当 α－碳原子是手性碳原子时，则加成的方向遵循 Cram 规则，导致一种立体异构体为主。

环己酮衍生物与络合金属氢化物的亲核加成具有立体选择性。例如，4－叔丁基环己酮与氢化铝锂反应主要生成反－4－叔丁基环己醇，即主要生成平伏式醇。然而，3，3，5－三甲基环己酮与氢化铝锂的亲核加成，则主要生成直立式醇。



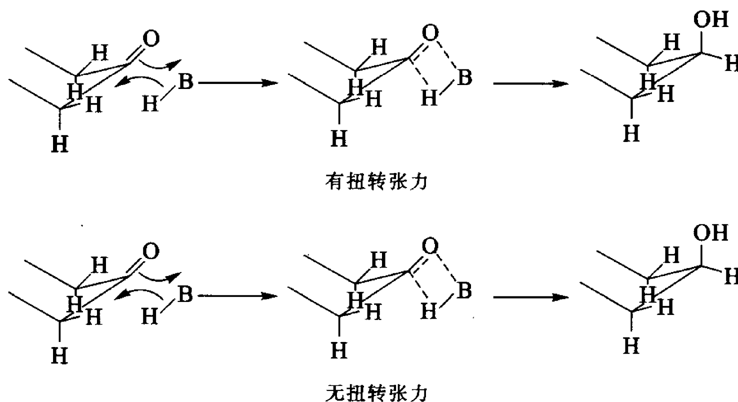
环己酮衍生物与络合金属氢化物反应，是生成直立式醇还是平伏式醇，主要依赖于反应物和亲核试剂的结构，如表 12－11 所示。

由表 12－11 可以粗略地看出，对氢负离子给予体、空间效应较小的氢负离子给予体，把环己酮衍生物主要还原成平伏式醇，而空间效应较大的氢负离子给予体，则把环己酮衍生物主要还原成直立式醇。

表 12-11　氢负离子还原的立体化学

还原剂	$(H_3C)_3C$-环己酮（4-位）	2-CH_3-环己酮	CH_3, H_3C, H_3C-环己酮
	还原产物——直立式醇的含量/%		
$NaBH_4$	20	25	58
$LiAlH_4$	8	24	83
$LiAl(OCH_3)_3H$	9	69	
$LiAl[OC(CH_3)_3]_3H$	9	36	95
B—H Li	54	94	99
$Li(H_3CH_2C—\overset{H}{\underset{CH_3}{C^-}})_3^{\cdot}BH$	93	98	99.8

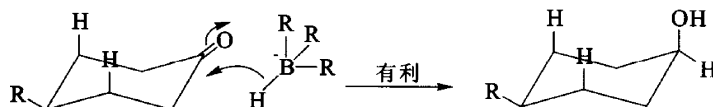
对于空间效应较小的氢负离子还原剂使环己酮衍生物主要获得平伏式醇的解释，人们的意见还不统一。一种解释认为，这是由于两种过渡态产生的扭转张力不同造成的，产生直立式醇的过渡态，其中氧通过重叠式构象产生扭转张力，而产生平伏式醇的过渡态则没有这种张力。

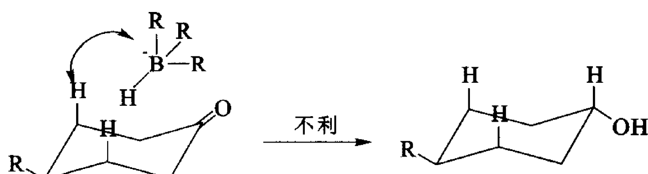


有扭转张力

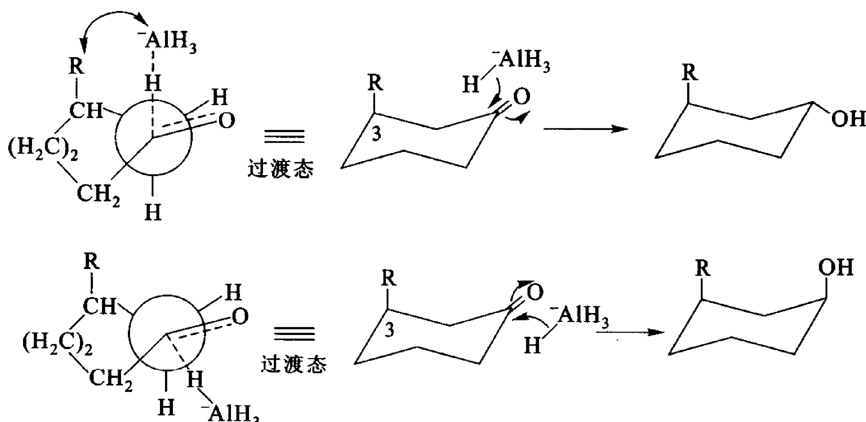
无扭转张力

立体效应较大的氢负离子还原剂与羰基作用时，氢负离子给予体从侧面进攻因有较大空间而有利于反应的进行，故产生直立式醇：





对于环己酮衍生物，虽然它与氢负离子给予体作用，产生直立式醇有扭转张力存在，但当 C_3 和/或 C_5 原子上有较大取代基时，即使氢负离子给予体的体积较小，由于立体效应的影响，仍然生成直立式醇。例如：

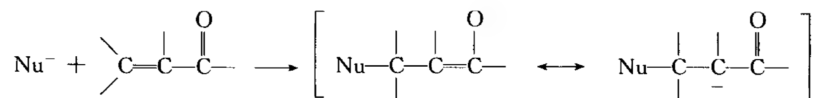


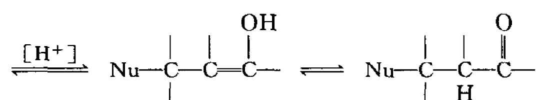
总之，当氢负离子给予体的体积较大或环己酮衍生物的 C_3 和/或 C_5 的 α 位上有较大基团时，氢负离子给予体从空间位阻较小的方向进攻羰基碳原子生成直立式醇。反之，当氢负离子给予体的体积较小和/或环己酮衍生物的 C_3 和/或 C_5 的 α 位的基团较小时（如 H），氢负离子给予体从直立键的方向进攻羰基，给出平伏式醇。

12.6 α,β-不饱和羰基化合物的亲核加成反应

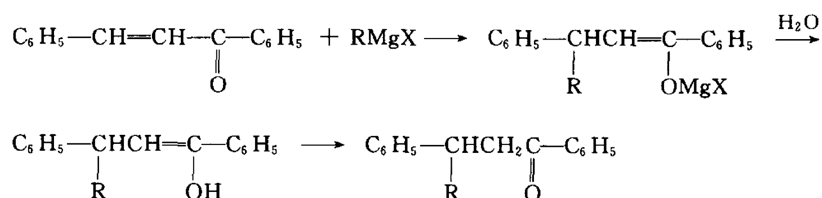
12.6.1 反应历程

α,β-不饱和羰基化合物是一个 $\pi-\pi$ 共轭体系，由于氧原子的吸电子效应，使共轭体系中的电子云密度移向羰基，降低了碳-碳双键的亲电加成活性，但增加了亲核加成的可能性。在共轭体系中，β-碳原子是缺电子的一端，因此，在亲核加成反应中，亲核试剂首先进攻 β-碳原子生成一个负离子中间体，后者被共振所稳定，随后从溶剂中获得氢离子生成产物。其反应历程可表示如下：

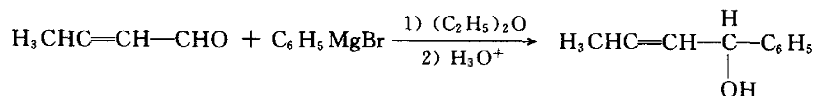




α,β-不饱和羰基化合物能够发生亲核加成，不仅由于羰基的吸电子作用，而且由于中间体因共振得到稳定之故。最后所得产物因烯醇式稳定性较差而重排成酮式。这种说法得到实验的支持。例如，苯亚甲基苯乙酮与 Grignard 试剂的反应，将反应中得到的镁盐水解，则得到烯醇化合物的结晶，这一事实说明，最后产物虽然形式上是 C=C 双键加成(3,4-加成)的结果，但实际上反应中进行了 1,4-加成：



α,β-不饱和羰基化合物除进行 1,4-加成外，其中羰基也能发生加成反应，即 1,2-加成。例如，2-丁烯醛与苯基溴化镁反应生成 90%的 1,2-加成产物。



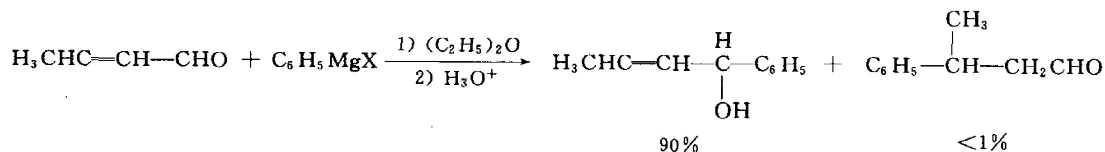
α,β-不饱和羰基化合物与亲核试剂的加成是按 1,2-还是 1,4-加成方式进行，将依具体情况而定。

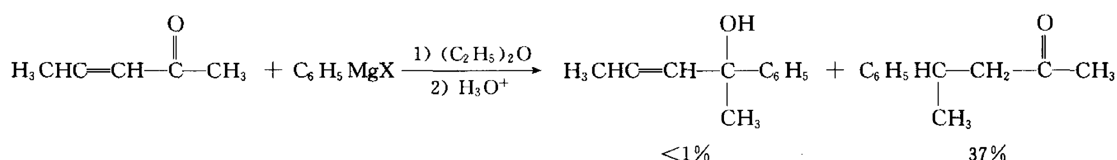
12.6.2 影响亲核加成方式的因素

α,β-不饱和羰基化合物的亲核加成反应，是 1,2-还是 1,4-加成占优势，主要依赖于羰基的活性、亲核试剂的强弱以及反应条件等诸因素。

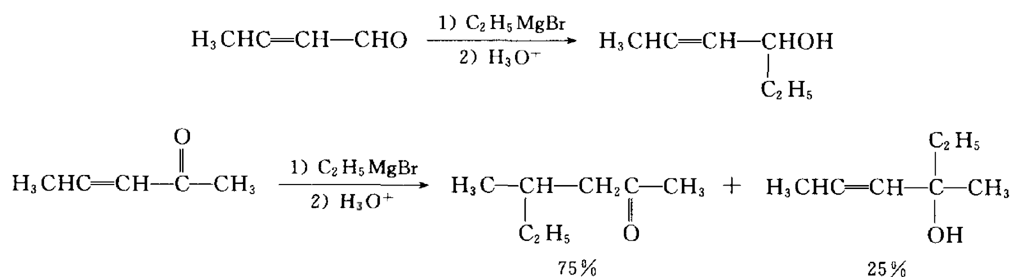
1. 反应物

反应物的羰基比较活泼，亲核试剂比较强，以及反应时无明显的空间阻碍作用者，一般按 1,2-加成进行，否则按 1,4-加成进行。例如，α,β-不饱和醛与 RMgX、HCN、ROH、RSH 和氨的衍生物等反应时，主要进行 1,2-加成。由于 α,β-不饱和酮的羰基活性较差，且有一定的空间阻碍作用，故它与一般亲核试剂的反应以 1,4-加成为主。例如：



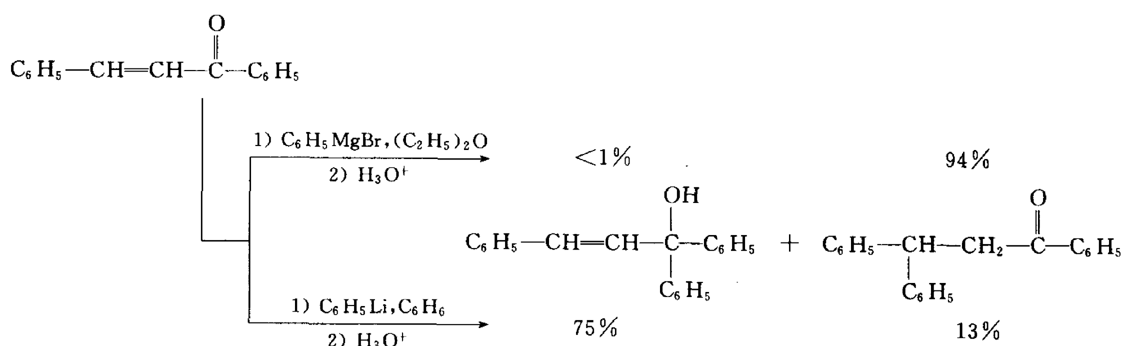


不同的α,β-不饱和羰基化合物的亲核加成是按1,2-还是1,4-加成方式进行，主要受空间效应的影响。例如，巴豆醛与C_2H_5MgBr反应完全在羰基上进行(1,2-加成)，但3-戊烯-2-酮则主要给出1,4-加成产物。

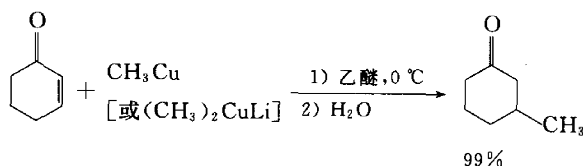


2. 亲核试剂

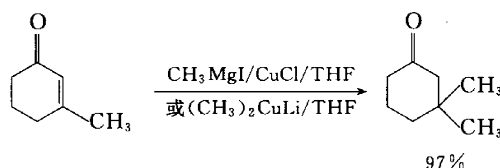
当亲核试剂不同时，虽然α,β-不饱和羰基化合物相同，但1,2-和1,4-加成产物的比例也不同。例如，不饱和酮与Grignard试剂反应，主要发生1,4-加成，但与有机锂作用，则以1,2-加成为主。



因生成两种产物，故需要分离和提纯。而有机铜化合物则有很高的选择性，它与不饱和酮发生1,4-加成，且产率极高。例如：

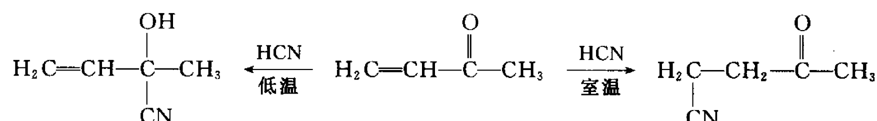


在Grignard试剂中加入催化量的亚铜盐常常能较好地完成预期的反应。另外，在某些情况下，也可以利用二烷基铜酸锂代替Grignard试剂，前者可以独立地被制备出来。



3. 温度

对于一定的反应物，由于条件不同，有时加成产物也不同。例如，3-丁烯-2-酮与 HCN 的反应，在低温生成 1,2-加成产物（动力学控制产物），但在室温则生成 1,4-加成产物（热力学控制产物）：

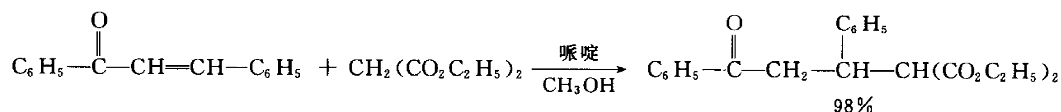


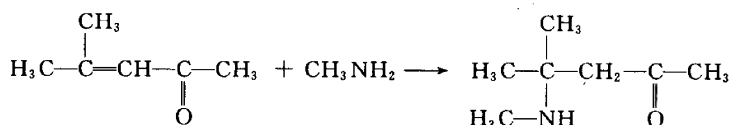
另外，α,β-不饱和羰基化合物的亲核加成，是以 1,2-还是 1,4-加成为主，还可以根据反应是否可逆来判断。对于可逆反应，产物受热力学控制，故有利于 1,4-加成。因为 1,4-加成所得产物含有 C=O 双键，而 1,2-加成产物包含 C=C 双键，C=O 双键中的 π 键比 C=C 双键中的 π 键强。

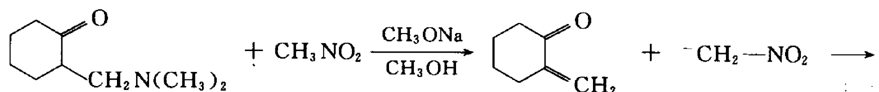
12.6.3 应用举例

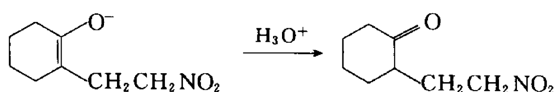
α,β-不饱和羰基化合物能与多种亲核试剂发生反应，故有广泛的用途，Michael 加成就是其中一个具体的例子。

含有活泼氢的化合物如丙二酸二乙酯、β-二酮、硝基化合物、腈，以及 HCN、氨或其某些氨的衍生物都能与 α,β-不饱和醛或酮发生反应。例如：

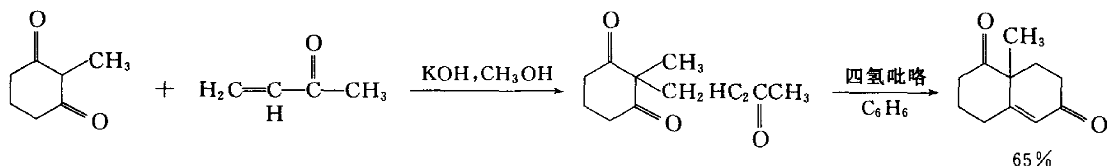








α,β-不饱和羰基化合物的亲核加成反应，若与醇醛缩合反应结合使用，是合成多元环的方法之一。例如：



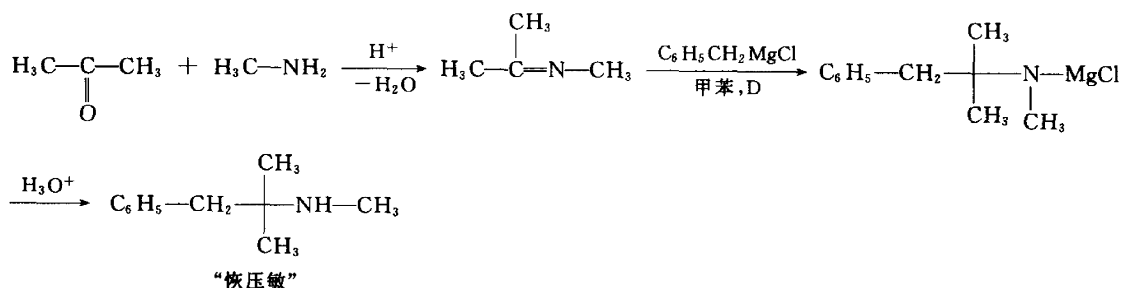
12.7 碳-氮重键的亲核加成反应

最常见的碳-氮重键是 C=N 和 C≡N ，即亚胺和腈。由于氮的电负性比碳大，故 C=N 和 C≡N 与 C=O 相似，不仅容易极化，而且容易进行亲核加成反应。

12.7.1 亚胺的亲核加成反应

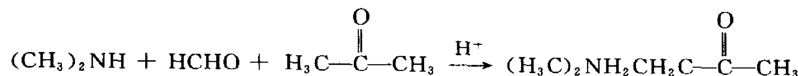
亚胺是醛和酮的含氮衍生物，俗称 Schiff 碱。其性质与醛和酮相似，也能发生亲核加成和缩合反应等。

心血管药物"恢压敏"的生产，可作为亚胺与亲核试剂(Grignard 试剂)加成反应的具体应用：

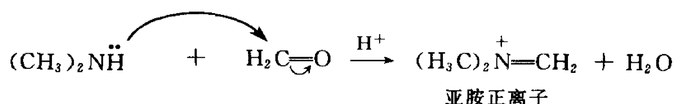


亚胺反应的复杂性和多样性可以通过 Mannich 反应来说明。

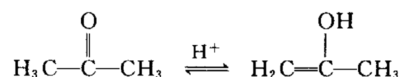
醛(通常是甲醛)和氨或胺(以盐的形式)与含有活泼氢的化合物所发生的缩合反应，称为 Mannich 反应。所得产物 β-氨基酮叫 Mannich 碱。例如：



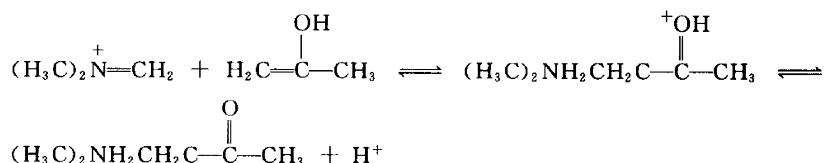
Mannich 反应的可能历程以上述反应为例说明如下：在酸的存在下，胺与甲醛反应失去一分子水生成一个很活泼的亲电试剂——亚胺正离子，它类似亚胺但具有正电荷。



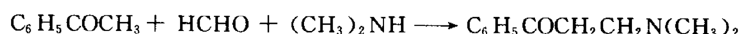
酸同时催化丙酮使之转变成烯醇：

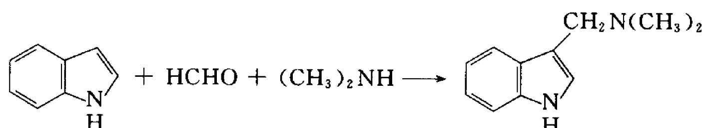


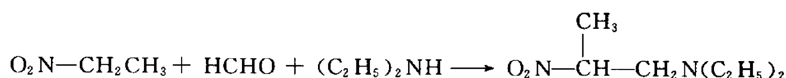
然后烯醇与亲电试剂作用，所得加成物再互变异构成胺：



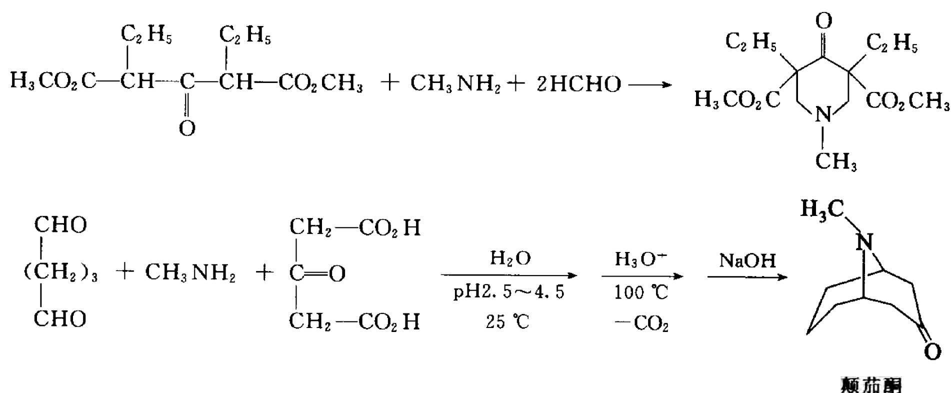
由于 Mannich 反应所用原料比较广泛，故在合成上的潜力很大。所用原料有：氨、伯胺和仲胺、醛，以及至少含有一个活泼氢原子的化合物如酮、β-酮酯、β-氰酯、硝基烷、炔（含有 ≡CH ）、酚和吲哚等：







Mannich 反应所用的胺类，以采用仲胺为佳，因为使用氨和伯胺时，所得产物为伯和仲胺的衍生物，它们仍可继续进行反应，使产率降低。但为了合成环状化合物，可用伯胺经两次 Mannich反应完成：



Mannich 反应通常在酸溶液中进行，碱也能催化此反应，这里就不再讨论了。

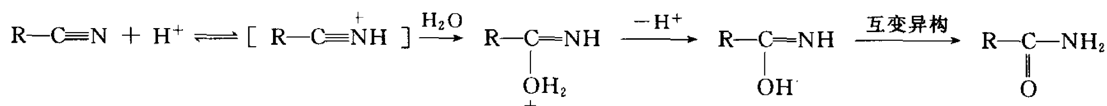
12.7.2 腈的亲核加成反应

C≡N 三键与 C═O 双键相似，也具有亲电性，能与亲核试剂发生加成反应。例如，腈与

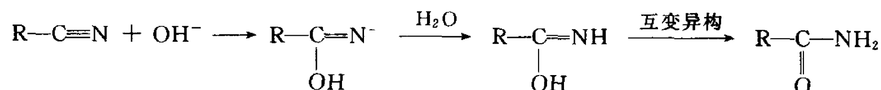
Grignard 试剂发生加成反应，所得产物经水解得酮；用 $LiAlH_4$ 还原腈得 RCH_2NH_2；在 NH_4Cl 存在下，腈与 NH_3 加成生成脒的盐 $RC(NH_2)=^{+}NH_2\ Cl^-$；在酸或碱的催化下，腈水解生成酰胺或酸。

1. 腈的水解

腈与亲核试剂水加成（水解）的最初产物是酰胺，反应被酸或碱所催化。在酸的存在下，腈与弱的亲核试剂水的加成反应历程如下：



但在碱的存在下，腈首先与强亲核试剂 OH^- 作用，其历程如下：

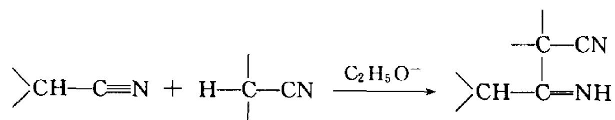


某些腈，特别是在邻位有两个取代基的芳香腈很难水解。例如，2,6－二溴苯甲腈只有在 170 ℃与 80% H_2SO_4 作用时，才能转变成相应的酰胺。

由于在酸或碱的作用下，酰胺水解成酸，所以腈水解的最后产物通常是酸。

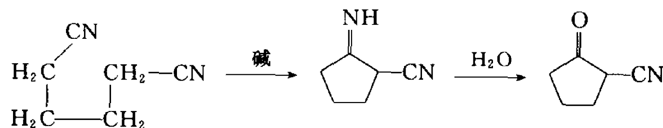
2. Thorpe 反应

与醇醛缩合反应相似，两分子腈也能发生缩合反应，其中一分子提供 α－氢原子加到另一分子的氰基上，此反应叫 Thorpe 反应。例如：



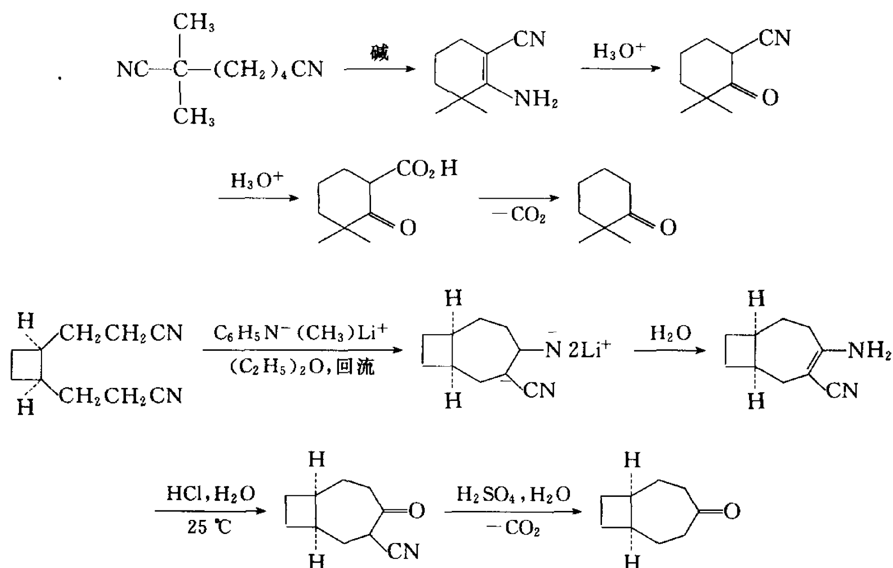
因亚胺基可水解成羰基，故可用此反应制备 β－酮腈。

在碱的存在下，α,ω－二腈发生类似于 Dieckmann 的环化反应，最初生成 β－亚氨基腈，后者容易被水解成 β－酮腈。例如：



这种分子内的 Thorpe 反应也叫 Thorpe－Ziegler 反应，它是合成大环的一种有用方法。从五元到八元环产率很高（如七元环产率为 95%，八元环产率为 88%），九到十三元环产率则很低（低于 15%），但对于十四元环以上的大环，如果采用高度稀释的方法可以得到较高产率（60%～80%）。在 Thorpe－Ziegler 反应中，产物不是亚胺而是互变异构体的烯胺，它经水解、加热脱羧后得到环

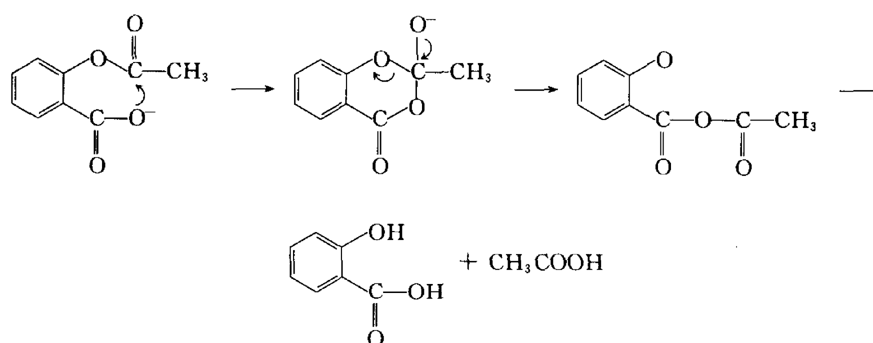
酮。例如：



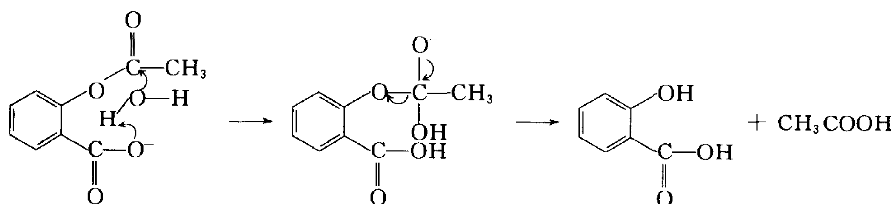
12.8 分子内的自催化亲核加成反应

分子内的自催化亲核加成反应主要分三类反应：亲核催化、碱催化和碱进攻中的酸催化。

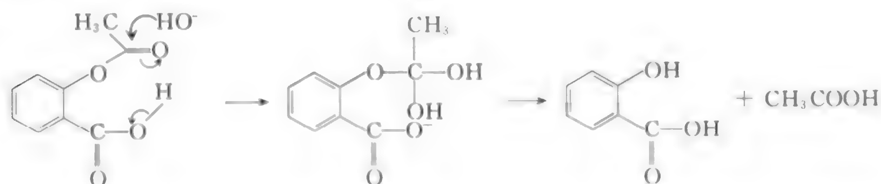
(1) 亲核催化



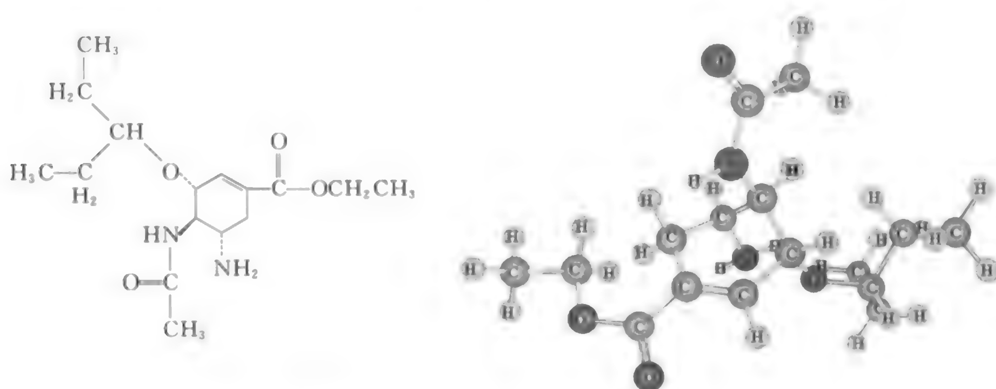
(2) 碱催化



(3) 碱进攻中的酸催化



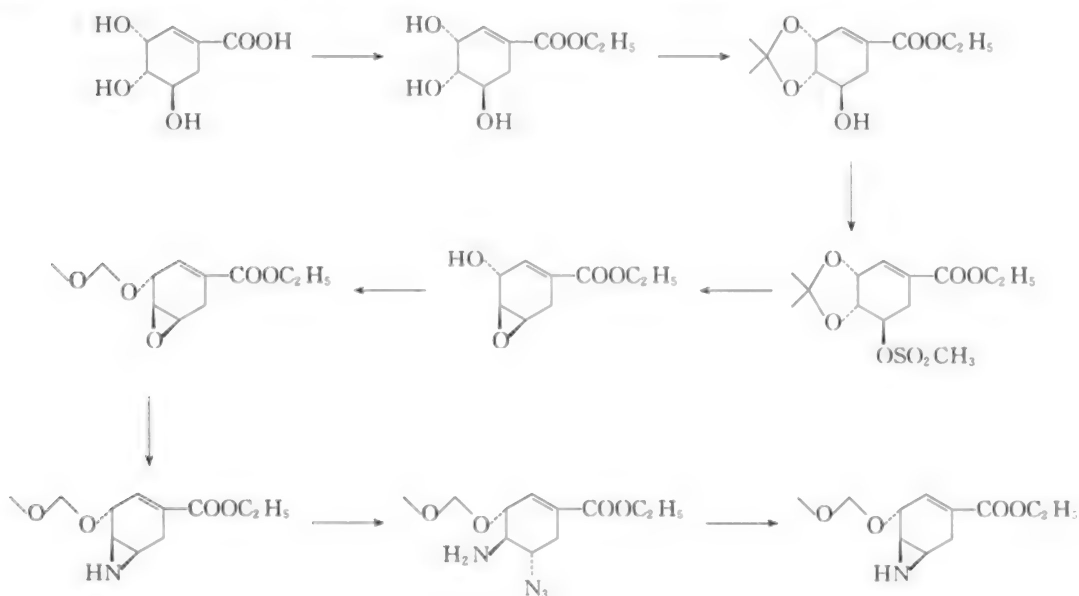
亲核加成反应是有机合成中非常重要的内容，通过下面的例子，可以充分了解这一点。治疗禽流感的药物达菲，是一种有机碱磷酸盐，其碱性部分构型式及 IUPAC 和 CCS 命名如下：

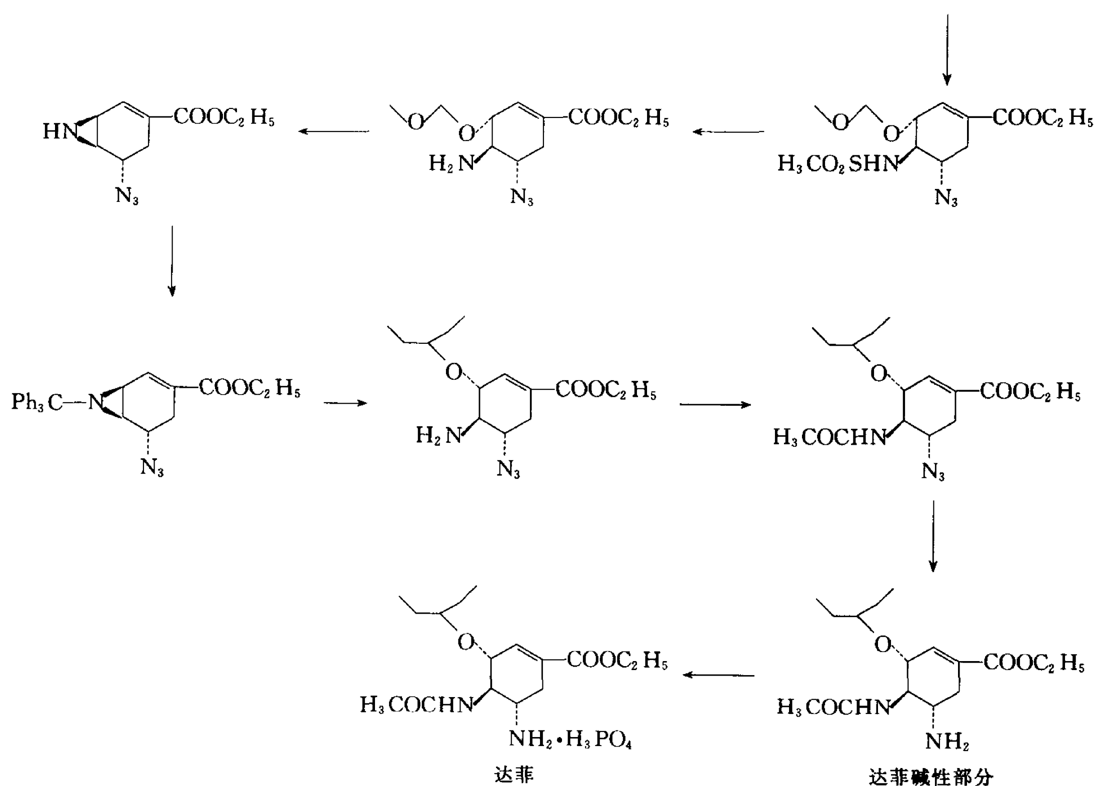


(3*R*,4*R*,5*S*)-ethyl-(4-acetamido-5-amino-3-(3-pentyloxy)-1-cyclohexene)carboxylate

(3*R*,4*R*,5*S*)-5-氨基-4-乙酰氨基-3-(3-戊氧基)-1-环己烯甲酸乙酯

其合成需经过 16 步反应，其中多步反应涉及亲核加成反应及立体构型的转化。

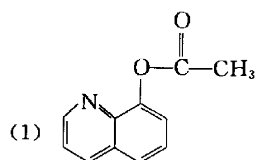




思考题

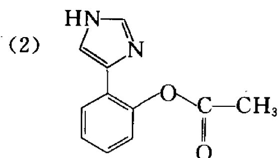
1. 下面的每个物质可发生分子内催化酯水解反应，试描述反应过程。

(1)



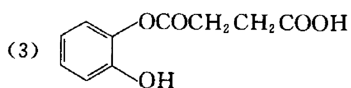
Maugh T, Bruice T C. J Am Chem Soc. 1971, 93: 3237.

(2)

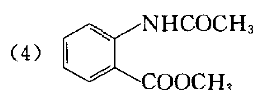


Rogers G A, Bruice T C. J Am Chem Soc. 1974, 96: 2463.

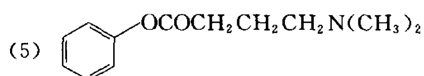
(3)



Eberson L E, Svensson L A. J Am Chem Soc. 1971, 93: 3827.

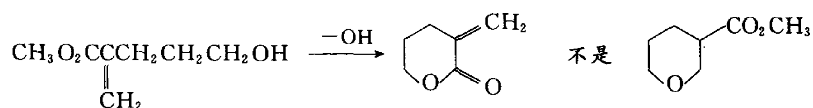
(4) 

Williams A, Salvadori G J Chem Soc. Perkin Trans. 2 1972: 883.

(5) 

Bruice T C, Benkovie S J. J Am Chem Soc. 1963, 85: 1.

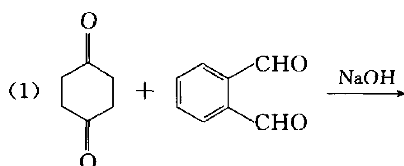
2. 解释下列反应结果。

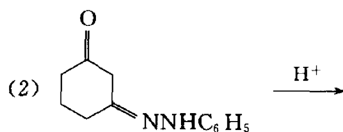


Baldwin J E, Reiss J A. J Chem Soc Chem Commun. 1977: 77.

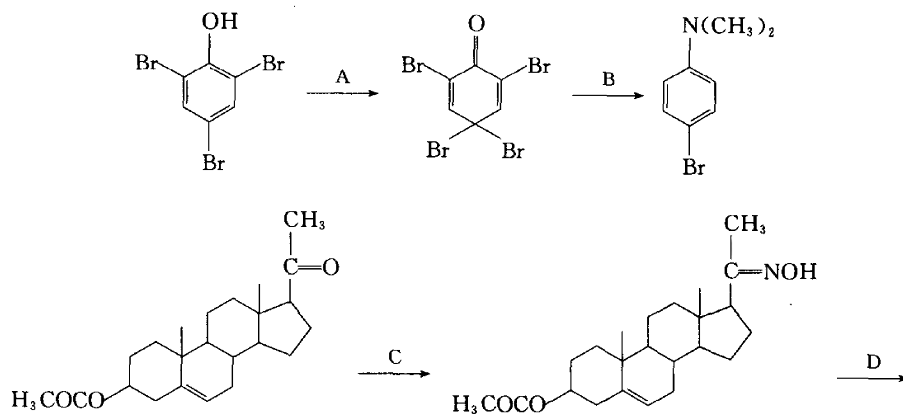
习　　题

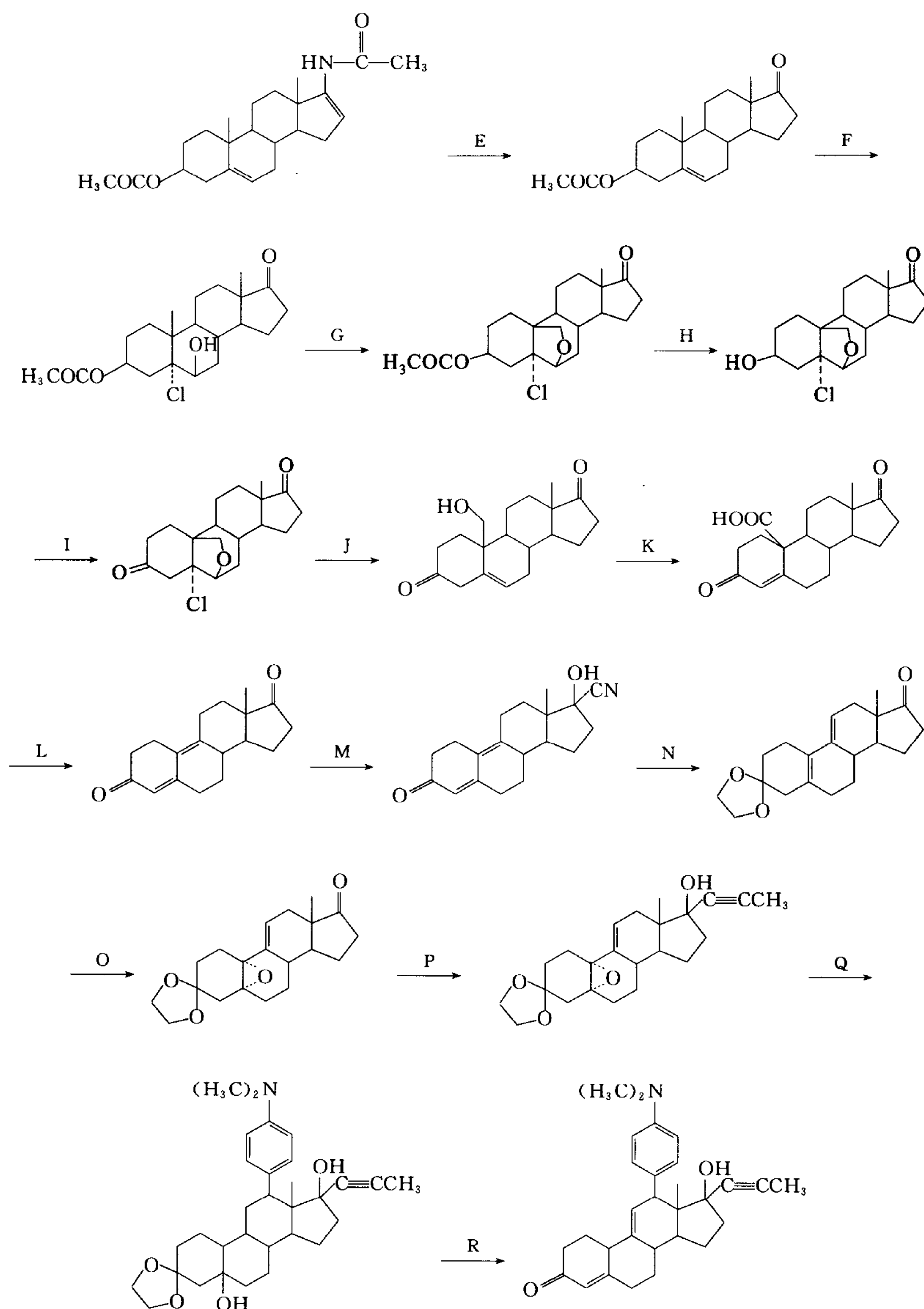
1. 完成下列反应：

(1) 

(2) 

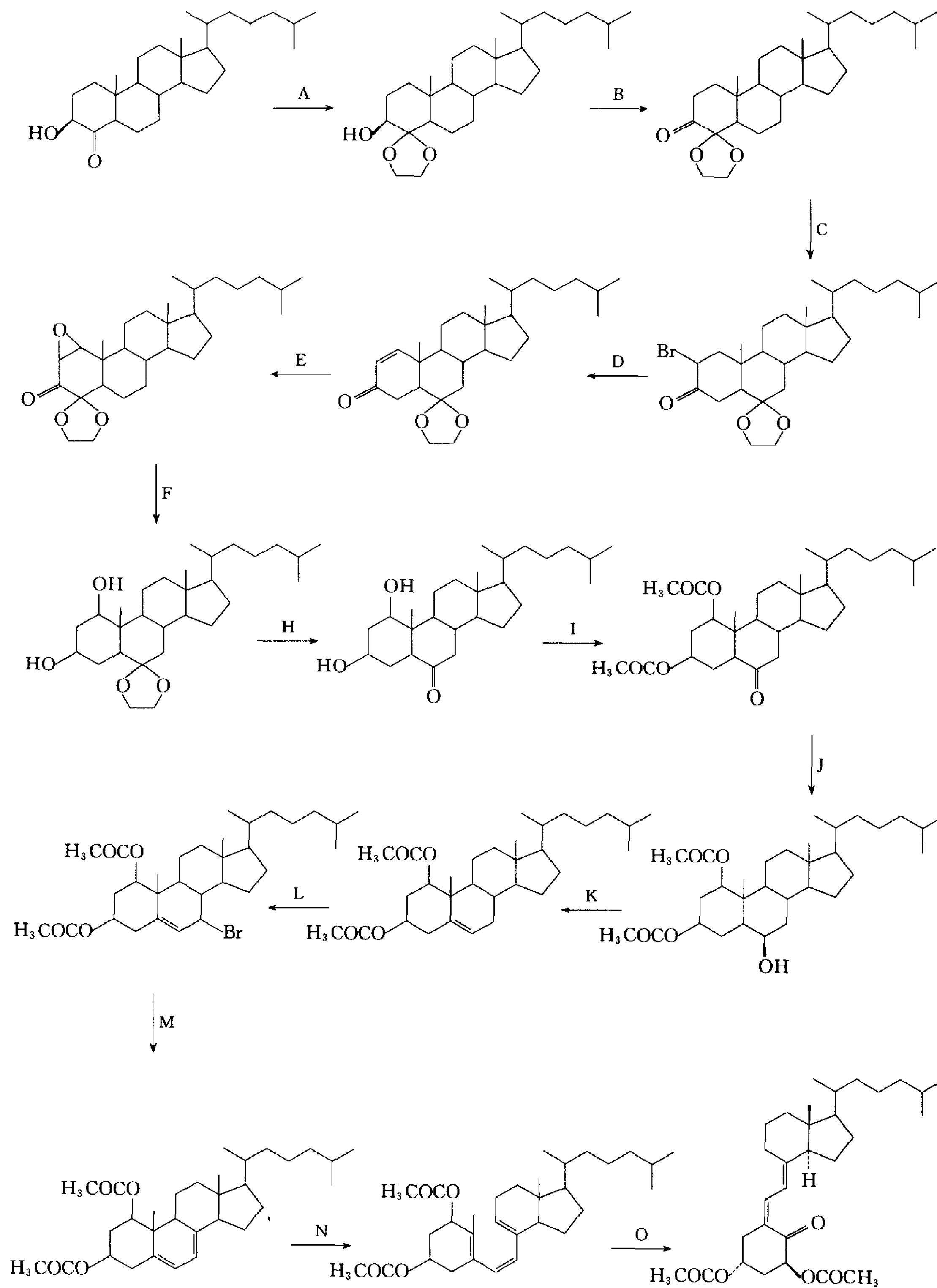
2. 下面是米非司酮(mifepristone)的全合成路线，请填入适当的试剂，使反应顺利完成。

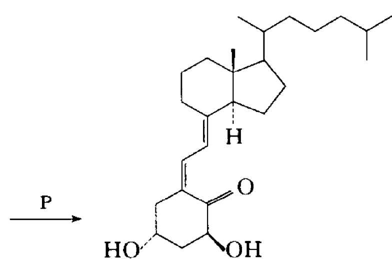




HN—C—CH3
O
H3COCO
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
OH
Cl
H3COCO
HO
HOOC
OH
CN
C≡CCH3
(H3C)2N

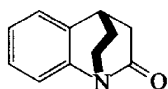
3. 下面是阿法骨化醇(alfacalcidol)的全合成路线，请填入适当的试剂，使反应顺利完成。



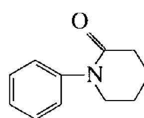


4. 解释下列现象。

(1) 内酰胺 A 的水解速率是 B 的 10^7。

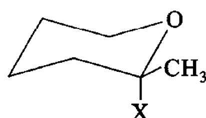


A

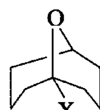


B

(2) 溶剂解的速率 C 是 D 的 10^{13}。

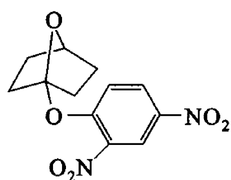


C

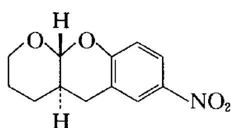


D

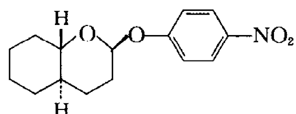
5. 将下列物质按水解速率排序：



A



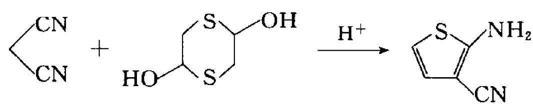
B



C

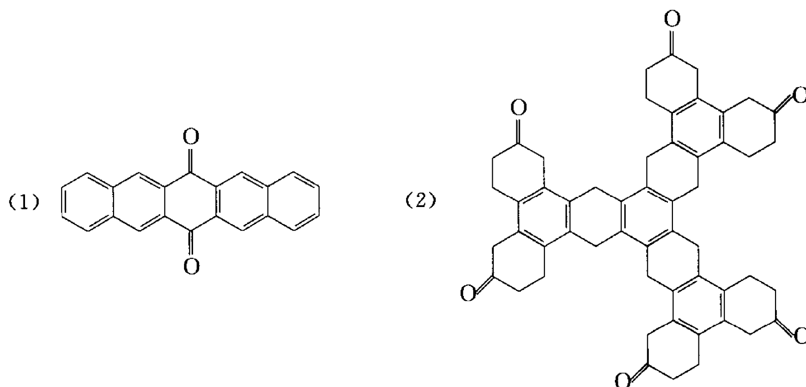
6. 写出苯甲酰基乙酸乙酯和肼合成苯乙炔的反应过程。

7. 写出下列反应机理。



习题参考答案

1. 解：



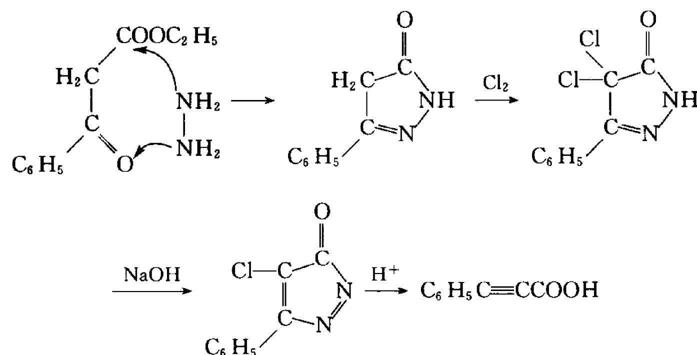
2,3 略

4. 解：

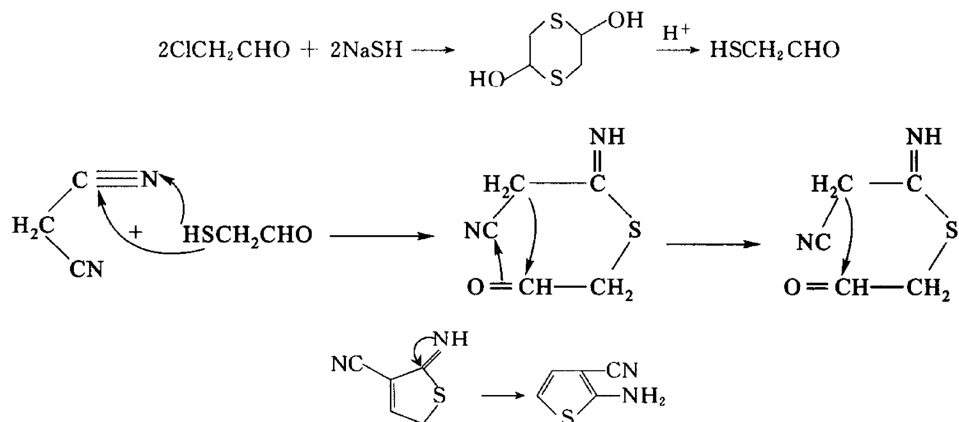
(1) 缓解空间效应　　(2) D的空间位阻大

5. 解：B>C>A

6. 解：



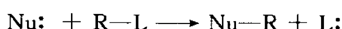
7. 解：



第 13 章　亲核取代反应

13.1　脂肪族的亲核取代反应

脂肪族的亲核取代反应，是指连接在饱和碳原子上的一个原子或基团被另外一个带负电或带有孤对电子的中性的原子或基团取代的化学过程。为了叙述方便，我们称这个饱和碳原子为进行反应的中心碳原子，被取代的原子或基团叫离去基团(leaving group，用 L 表示)。在反应过程中，带着一对电子的亲核试剂(Nu:)从作用物中取代一个离去基团，并与中心碳原子形成新键，而离去基团则带着一对电子离去：

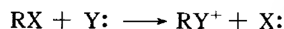


$$\text{Nu:} + \text{R—L} \longrightarrow \text{Nu—R} + \text{L:}$$

13.1.1　脂肪族亲核取代反应的分类

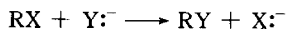
脂肪族的亲核取代反应可分为以下四种情况：

1. 中性底物 + 中性亲核体



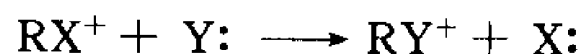
$$\text{RX} + \text{Y:} \longrightarrow \text{RY}^+ + \text{X:}$$

2. 中性底物 + 负离子亲核体



$$\text{RX} + \text{Y:}^- \longrightarrow \text{RY} + \text{X:}^-$$

3. 正离子底物 + 中性亲核体



$$\text{RX}^+ + \text{Y:} \longrightarrow \text{RY}^+ + \text{X:}$$

4. 正离子底物 + 负离子亲核体



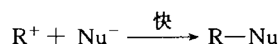
$$\text{RX}^+ + \text{Y:}^- \longrightarrow \text{RY} + \text{X:}$$

13.1.2　S_N1 机理进行的亲核取代反应

这是一种极限的情况，反应进程中离去基团 L^- 先离去，而后亲核试剂 Nu^- 再进攻。第一步为慢过程，发生取代反应的分子异裂为离子；第二步是形成的碳正离子和取代试剂迅速反应得到产物。第一步是反应速率的决定步骤，并为单分子反应，所以整个反应为单分子反应。



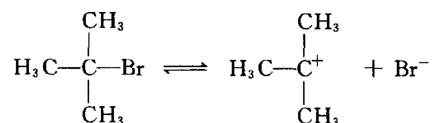
$$\text{R—L} \xrightleftharpoons{\text{慢}} \text{R}^+ + \text{L}^-$$



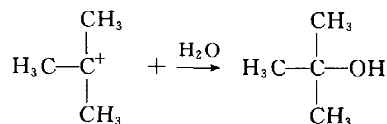
如溴代叔丁烷在80%乙醇的水溶液中水解速率非常快。实验表明：溴代叔丁烷的水解速率只取决于卤代烃的浓度，动力学上是一级反应，即

$$反应速率 = k[(CH_3)_3C\text{—}Br]$$

溴代叔丁烷的水解反应速率是由RX控制的，仅RX分子参与了慢反应步骤过渡态的形成，因此这类亲核取代反应是单分子历程(S_N1)，S_N1历程是分步进行的。首先反应底物溴代叔丁烷分子中溴原子带着一对电子逐渐远离中心碳原子，C—X键发生异裂，生成活性中间体碳正离子，这是慢反应步骤即决定反应速率的一步：



随后，活性碳正离子迅速与亲核试剂H_2O结合，经过过渡态，形成新键，生成取代产物，这是快反应步骤。



如图13-1所示，在反应过程中，反应底物分子中C—X键的断裂需要能量，当能量达到最高点B时，即相当于过渡态 $(CH_3)_3C^+\cdots X^-$ ，C—X键发生异裂，能量下降到C，形成中间体碳正离子；当碳正离子与亲核试剂OH^-接触，需要能量到D，形成过渡态 $(CH_3)_3C^+\cdots OH^-$ ，当新键一旦形成，就要放出能量，能量下降到E，生成取代产物。从能量变化图可以看出，C—X键的断裂，生成碳正离子的一步是关键步骤，反应速率只取决于这一步，动力学一级反应是单分子亲核取代反应的动力学特征。

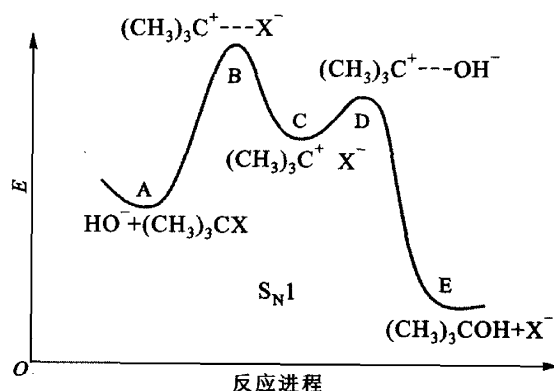


图13-1 S_N1反应进程

13.1.3 S_N2 机理进行的亲核取代反应

溴甲烷在 80%乙醇水溶液中进行水解，水解速率很慢，若在 80%乙醇水溶液中加入碱，水解速率随 OH^- 浓度的增加而加快。实验表明：溴甲烷的水解速率取决于溴甲烷和碱的浓度，在动力学上是二级反应，即

$$反应速率=k[CH_3Br][OH^-]$$

该反应中决定反应速率的步骤是由两个分子控制的，两个分子参与了反应过渡态的形成，这类亲核取代反应为双分子历程(S_N2)。

S_N2 机理是协同过程。亲核试剂 OH^- 从离去基团 Br 的背面进攻中心碳原子，形成过渡态。过渡态可看作中心碳原子与羟基以及溴原子都部分键合的结构，C—OH 键没完全形成，而 C—Br 键也没有完全断裂，羟基负离子的负电性逐渐减小，而溴原子具有部分负电荷。羟基和溴原子尽可能远离，三个氢原子与碳原子在同一平面上，键角为 120°，而羟基、溴原子和中心碳原子处于垂直于该平面的一条直线上。反应过程可用 a—b—c—d—e 描述，见图 13-2。

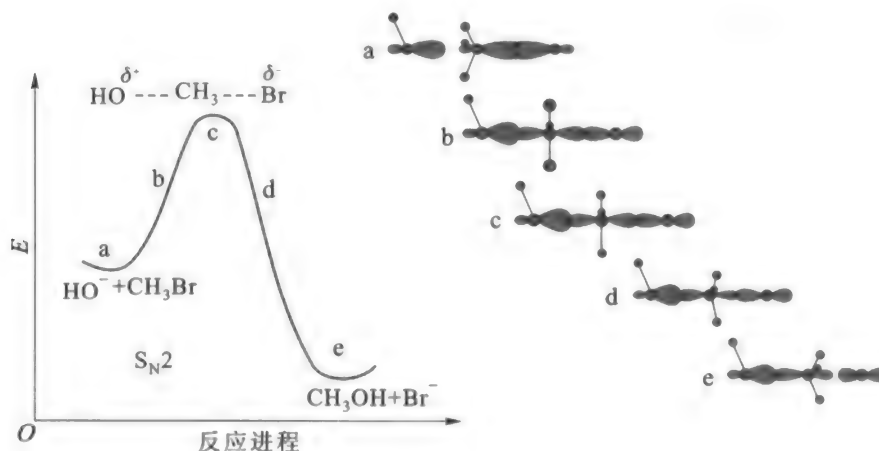
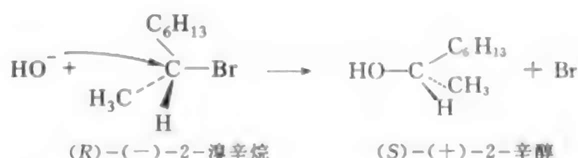


图 13-2 S_N2 反应进程

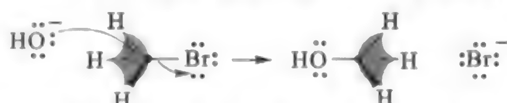
羟基从背面接近中心碳原子，体系能量升高，当中心碳原子形成五配位过渡态时，体系能量达到最高点，随着 C—O 键的形成，释放能量，溴原子逐渐离去，张力减小，体系能量继续降低，最终生成取代产物。

这种取代反应，反应物是通过一个过渡态而转化为产物，没有中间体生成，属于一步反应。在反应过程中，旧键的断裂和新键的形成几乎同时发生，反应速率取决于反应底物和亲核试剂的浓度，动力学为二级反应，这是双分子亲核取代反应的动力学特征。

以具有旋光活性的 2-溴辛烷碱性水解为例，讨论 S_N2 的立体化学。

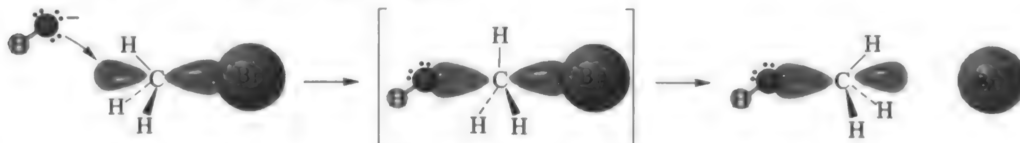


二级动力学证明这一反应为 S_N2 反应，2-辛醇的羟基未占据 2-溴辛烷中溴原子的位置，产物的构型发生转化，化学反应中的构型转化现象是德国化学家 Walden 在 1896 年首先发现的，因此这种构型转化称为 Walden 转化，犹如风雨中的雨伞一样发生翻转：

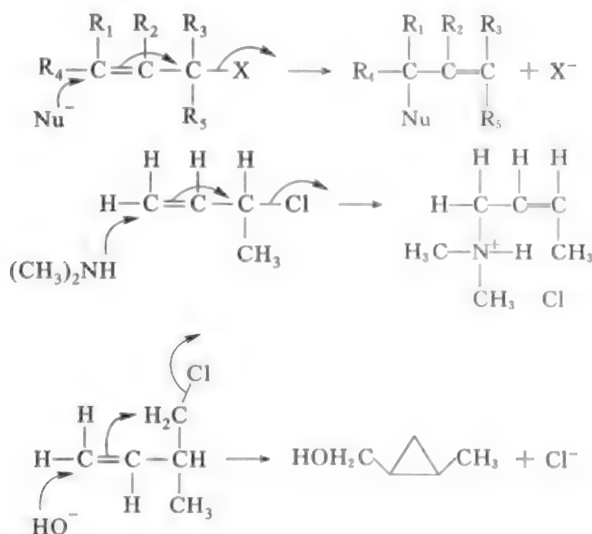


立体化学证实了亲核试剂是从离去基团的背面进攻中心碳原子，这进一步支持了 S_N2 机理。若反应底物卤代烃分子的中心碳原子具有手性，进攻基团和离去基团对于中心碳原子所连接的基团具有相同的定位次序，取代产物的中心碳原子将发生构型转化，这是双分子亲核取代反应的立体化学特征。

下面以溴甲烷水解为例描述这一过程：



当分子内存在烯丙基时，可能会发生 S_N2' 反应，即亲核试剂没有进攻中心原子，而是进攻双键。例如：



13.1.4 离子对机理

离子对机理认为反应底物 RX 在溶剂的作用下是按下列方式分步进行解离的：



第一步是电离，产生碳正离子和碳负离子，两个离子相互靠近，形成紧密的离子对。第二步是溶剂进入但此时两个离子仍然是一对离子对，称为溶剂分割离子对。第三步两个离子完全分离，被溶剂包围，形成溶剂化的正离子和溶剂化的负离子。以上每步反应均是可逆的，每步反应速率取决于溶剂的性质和 RX 的结构特征，实际的反应体系是上述平衡时各种物质的混合物。

如果亲核试剂与分子或紧密离子对反应，必然是从背面进攻，发生构型转化，得到 Walden 转化产物，此过程相当于 S_N2 历程；如果亲核试剂与溶剂分割的离子对反应，亲核试剂既可从背面进攻，发生构型转化，得到 Walden 转化产物，又可从 X 的离去方向进攻，得到构型保持的产物，此过程是一个 S_N1、S_N2 混合历程；当亲核试剂与完全解离的正离子反应时，得到消旋化产物，此过程相当于 S_N1 历程。利用溶剂化理论，可以较好的将 S_N1 和 S_N2 历程联系在一起。以 (S)-2-氯丁烷的水解来描述这一过程(图 13-3)：

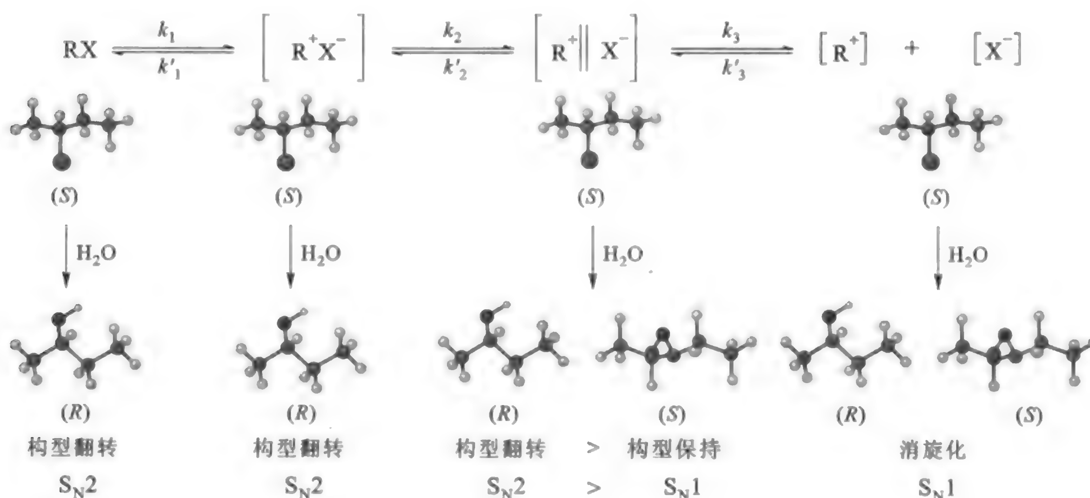
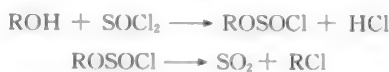


图 13-3 离子对反应进程

13.1.5 分子内的亲核取代反应(S_Ni)历程

1. 二氯亚砜与醇的反应

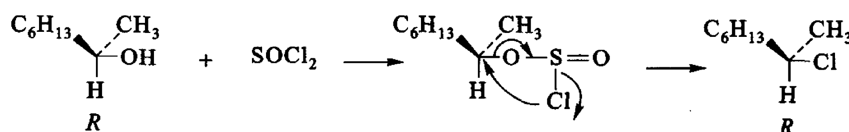
将醇转变成卤代烷除醇与 HX 作用外，利用醇和亚硫酰氯作用也可实现，此反应首先生成氯化亚磺酸烷基酯，后者受热分解出 SO_2，同时得到卤代烷。



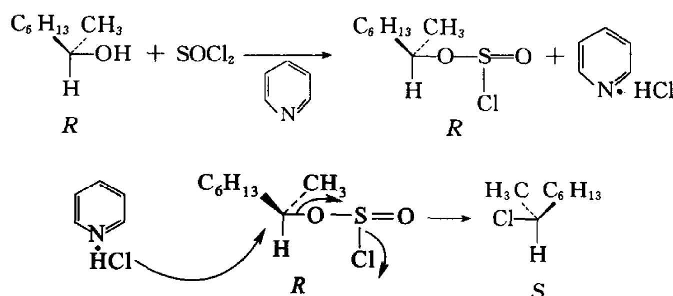
$$ROH + SOCl_2 \longrightarrow ROSOCl + HCl$$
$$ROSOCl \longrightarrow SO_2 + RCl$$

此反应为动力学二级反应，当反应物醇的中心碳原子为手性碳原子时，最后产物构型保持不变，故此反应不同于通常所指的 S_N2 历程。

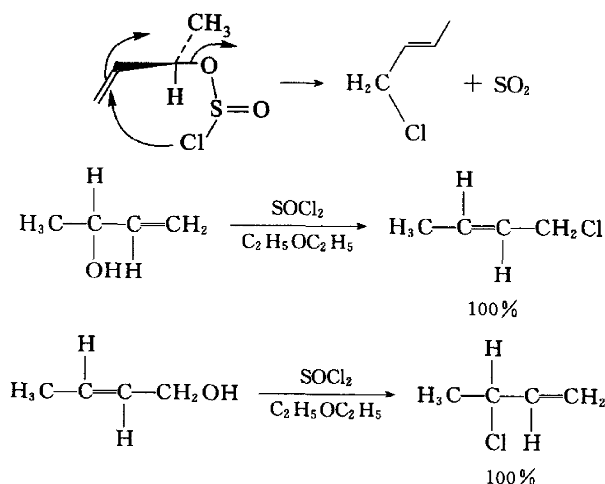
反应历程是分子内的亲核取代主要根据以下事实：醇和亚硫酰氯作用以乙醚作溶剂时，所得产物卤代烷构型保持；以吡啶作溶剂时，则卤代烷构型翻转。例如，光学活性的 2-辛醇与亚硫酰氯分别在乙醚和吡啶中反应，前者产物构型保持，后者构型翻转。在醚溶液中，由于醚的极性很小，醇和亚硫酰氯反应生成氯化亚磺酸烷基酯和 HCl 后，绝大多数 HCl 逸出，至少不以离子状态存在。在取代这一步，氯来自于氯化亚磺酸烷基酯的分解。因为醚的极性很小，不利于电荷的分离，氯化亚磺酸烷基酯分解出二氧化硫后，R^+ 和 Cl^- 以紧密离子对形式存在，Cl^- 从有利的位置，即从 OSOCl 失去的同侧进攻 R^+ 的中心碳原子，导致产物构型保持。



当溶剂是吡啶时，由于吡啶和 HCl 结合成盐，使 Cl^- 游离出来并成为有效的亲核试剂，以 S_N2 方式从离去基团的背面进攻氯代亚磺酸酯的中心碳原子，使产物构型发生翻转。



当氯代亚磺酸酯中含有烯丙基时，亲核反应可能发生在双键上，这类反应称为 S_Ni' 反应。例如：

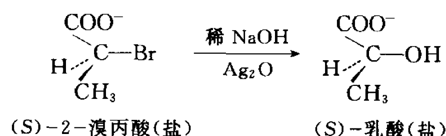


2. 分子内基团参与历程

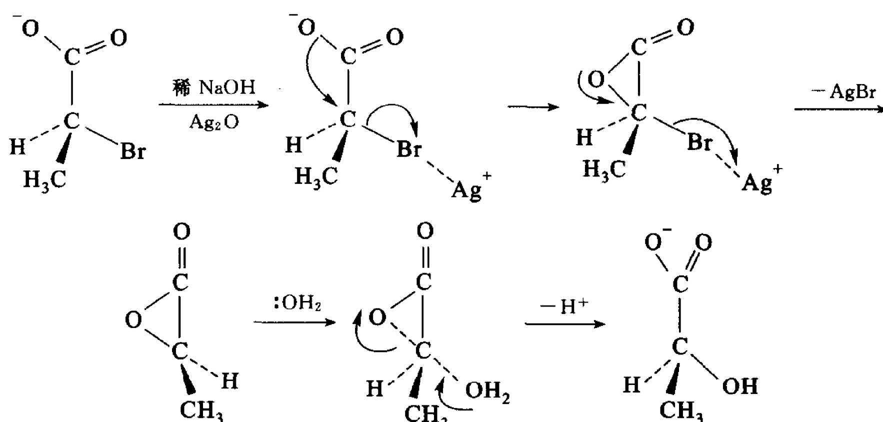
在讨论亲核取代反应的立体化学时发现，并不是所有的亲核取代反应都得到构型转化或外消旋化的产物，一些亲核取代反应也可以得到构型保持的产物。当离去基团的β位或γ、δ、ω位有未共用电子对、双键、苯环或三元环基团时，它们作为进攻基团参与了反应，发生了分子内基团参与反应的现象，这类亲核取代反应历程是分子内基团参与的历程，若分子内基团在离去基团的β位成为邻位基团参与历程。

(1) n电子参与历程　邻位基团参与历程的最基本的条件是反应底物中心碳原子附近有能提供电子的基团，含有杂原子的基团如COO^-、OH、OR、NH_2、NR_2、SR、S^-、O^-等都可作为邻位基团，利用杂原子上的负电荷或未共用电子对进攻中心碳原子而参与反应。

以(S)-2-溴丙酸的水解反应为例讨论邻位基团参与历程。在Ag_2O存在下，(S)-2-溴丙酸在稀碱溶液中进行水解，反应生成构型保持的(S)-乳酸。



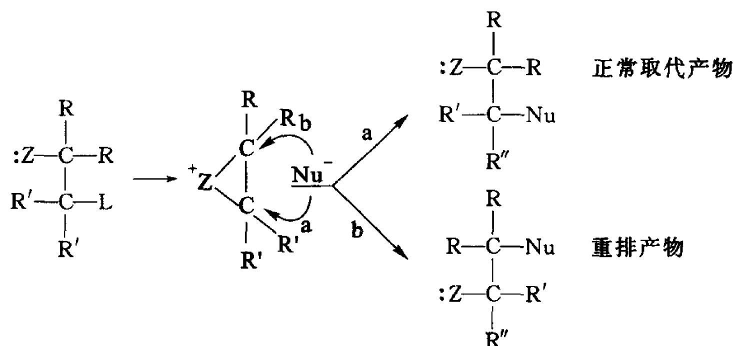
在反应中，羧基作为邻位基团参与了反应。首先，COO^-作为亲核试剂从离去基团溴原子的背后进攻中心碳原子，由于银离子对卤原子有较强的亲和力，它的存在有利于溴离子的离去，结果生成环状α-内酯，中心碳原子的构型发生了一次转化。接着，水分子从α-内酯张力环的背面进攻中心碳原子，发生开环反应，中心碳原子发生第二次构型转化，最终得到构型保持的产物。



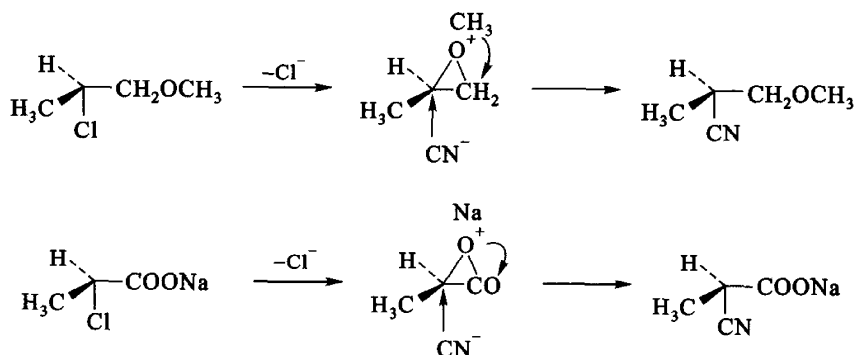
立体化学邻位基团参与历程与两次S_N2取代是一致的，每次取代发生一次构型转化，因而总的结果是构型保持不变，这是邻位参与亲核取代反应的立体化学特征。

邻位基团参与历程的动力学速率规律是一级反应，而且反应速率比相应没有邻位参与的类似反应速率要快。这主要是因为第一步分子内的亲核取代反应是决定反应速率的步骤，外加的亲核试剂未参与这一步骤，而且邻近基团在分子中处于有利位置，很容易从离去基团的背面进攻中心碳原子，这比外加亲核试剂与反应底物相互碰撞发生反应要快，所以邻位参与又称为邻位促进，这是邻位基团参与历程的动力学特征。

大多数的邻位基团参与历程所得到的环状中间体不是对称的，因而可以得到不同的产物。如下式所示，外加亲核试剂分别进攻环上的不同碳原子，可以分别得到正常取代产物和重排产物。



例如：



当分子内的亲核基团在 γ、δ、ω 位时，则生成一系列环状过渡态：

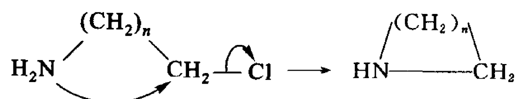


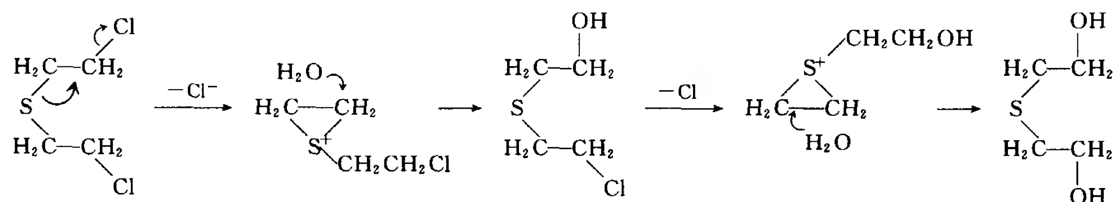
表13-1是 ω-溴代胺在25 ℃水解的反应速率常数。

表13-1 ω-溴代胺在25 ℃水解的反应速率常数

$H_2N-(CH_2)_n-CH_2Br$	k
$n=1$	70
$n=2$	1
$n=3$	6×10^4
$n=4$	10^3
$n=5$	17

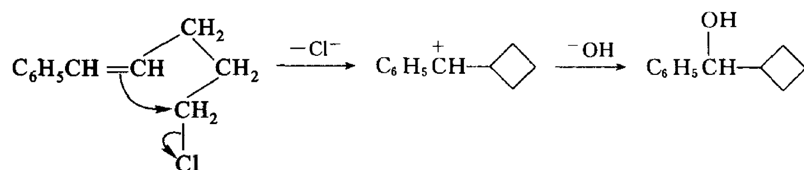
从表13-1可以看出，形成三元环、五元环、六元环过渡态时，反应速率较快。

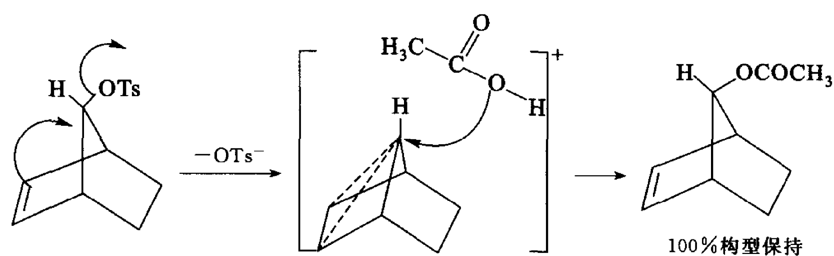
下面是二(β-氯乙基)硫醚水解时邻基参与的情况：

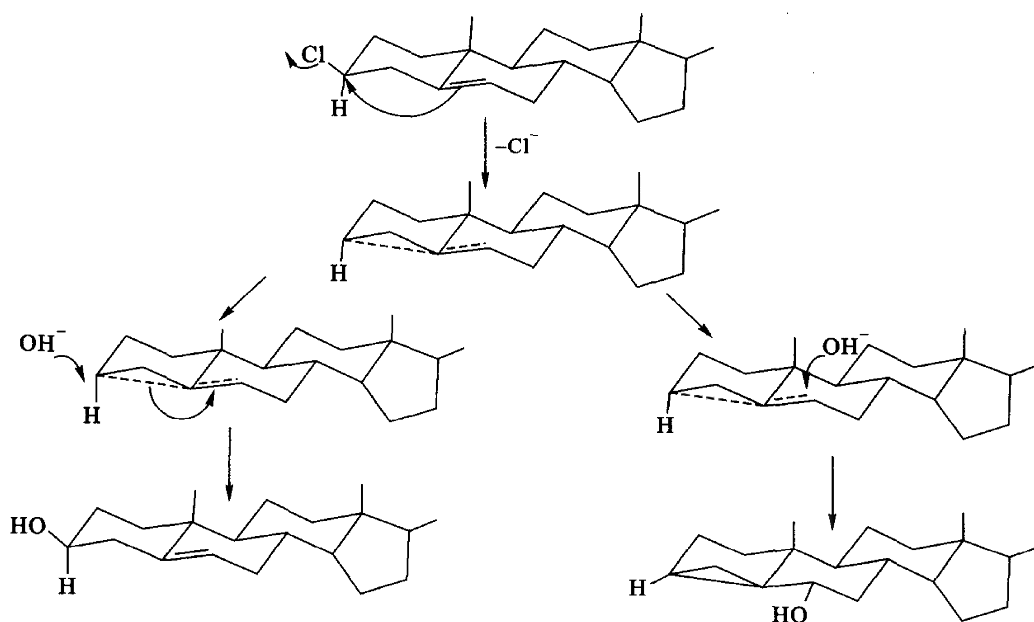


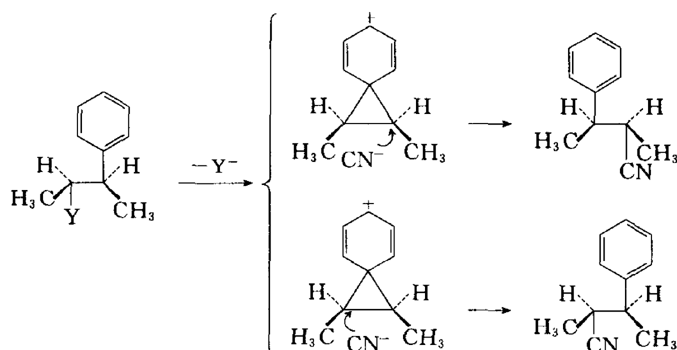
(2) π 键参与 双键可以提供 π 电子，芳基可以提供它的大 π 键，它们也可以作为邻位基团参与亲核取代反应。

下列卤代烃的水解，分别是双键和芳基参与历程的例子。

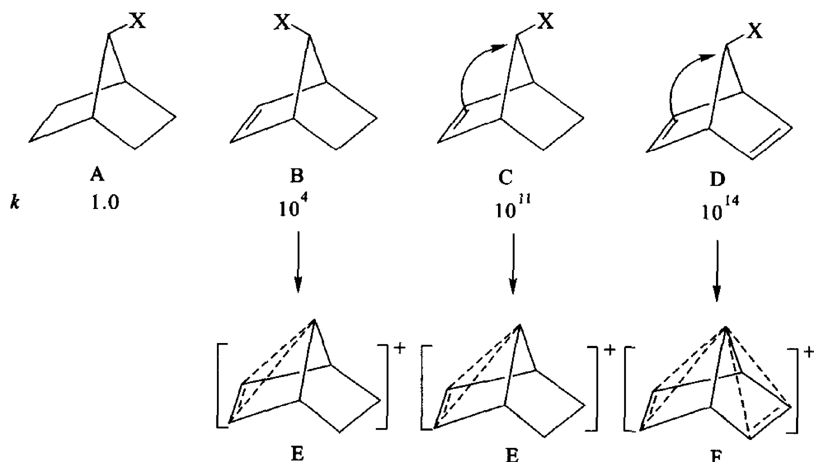






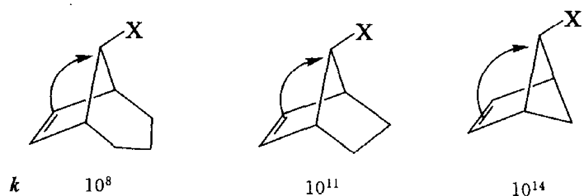


在双环化合物中，邻基参与的反应速率常数比如下：

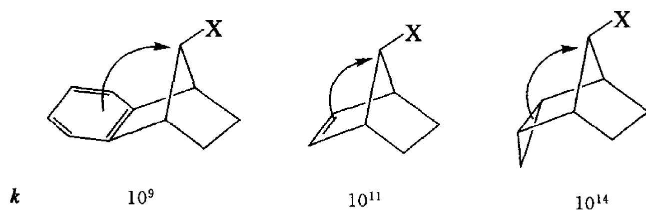


C 和 D 能形成稳定的非经典碳正离子 E 和 F，所以反应速率大；B 也可形成稳定的非经典碳正离子 E，但由于形成的速率较慢，所以反应速率比 C 小。

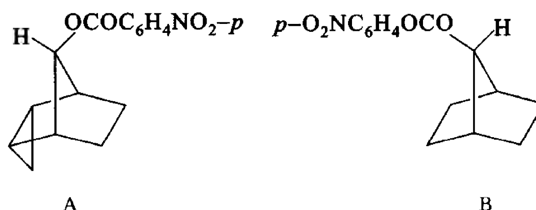
在双环化合物中，邻位的环越小，反应速率越大。



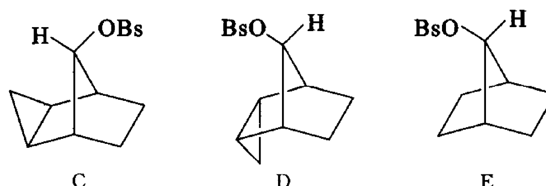
苯环、双键和三元环邻位效应相比，三元环反应速率最大。



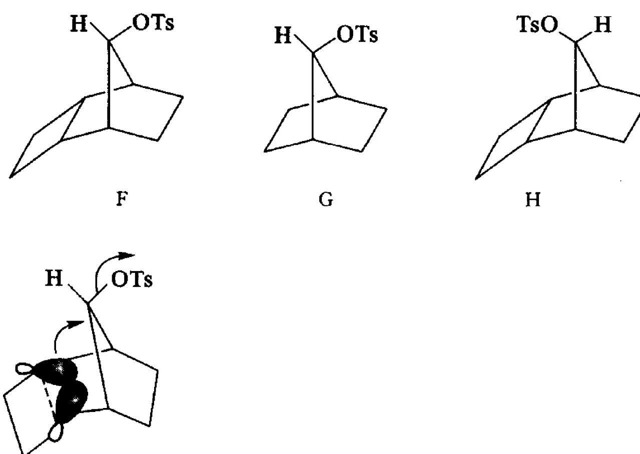
（3）小环的参与　环丙烷环的弯键也可以发生邻基参与作用。例如：



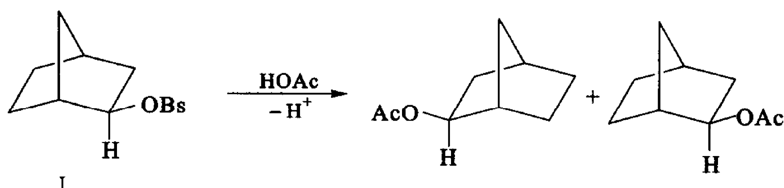
化合物 A 的溶剂解速率比化合物 B 的溶剂解速率快 10^{14} 倍。又如，化合物 D 的溶剂解速率比化合物 E 大约快 5 倍，而化合物 C 的溶剂解速率比化合物 E 慢 3 倍。由此可以看出，环丙基位于内型位置时，邻基参与使反应加快，而处于外型时，使反应变慢，内型的环丙基有时甚至比双键更有效。

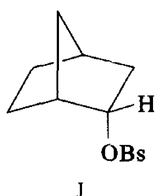


环丁基也有类似的性质，例如 F 比 G 乙酸解快 2×10^4，而 H 没有加速反应。这是因为 F 中四元环的弯键对反应的促进作用。

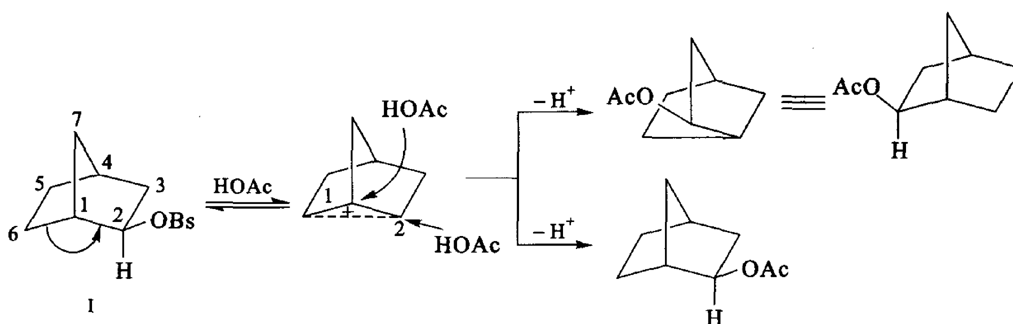


（4）σ 键参与　如 I 溶剂解的速率比 J 快 350 倍。





其反应历程如下：



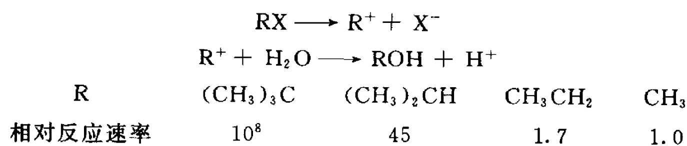
13.1.6　影响亲核取代反应历程的因素

影响亲核取代反应的反应历程以及反应活性的因素很多，主要考虑反应底物的烃基结构、离去基团的性质、亲核试剂的亲核能力和溶剂效应。

1. 烃基结构的影响

卤代烃的烃基结构，主要通过电子效应和空间效应对亲核取代反应的反应活性产生影响，而这两种效应对不同的反应机理的影响是不同的，因此应该结合反应机理讨论烃基结构的影响。

(1) S_N1 机理　溴代烷在甲酸水溶液中按 S_N1 机理进行水解反应，它们的相对反应速率为



$$RX \longrightarrow R^+ + X^-$$

$$R^+ + H_2O \longrightarrow ROH + H^+$$

R	$(CH_3)_3C$	$(CH_3)_2CH$	CH_3CH_2	CH_3
相对反应速率	10^8	45	1.7	1.0

实验表明，卤代烃 S_N1 反应活性为：叔卤＞仲卤＞伯卤＞甲基卤。在 S_N1 历程中，决定反应速率的步骤是 C—X 键断裂生成碳正离子，碳正离子的稳定性是影响反应活性的主要因素。碳正离子是 sp^2 杂化，有一空 p 轨道，三级碳正离子有较多的 C—H 键与空 p 轨道发生 σ-p 超共轭效应，使正电荷分散，因此三级碳正离子稳定性高，易于形成，二级碳正离子次之，一级碳正离子 σ-p 超共轭效应最少，最不易生成。电子效应的影响使三级卤代烃 S_N1 反应活性最高。从空间效应看，三级卤代烃碳原子是 sp^3 杂化，四面体构型，连有三个烷基，比较拥挤，彼此相互排斥，空间张力大，而形成平面结构的碳正离子，三个基团成 120°键角，相互距离较远，彼此排斥作用小，空间张力得到大大的缓解，空间效应有利于三级卤代烃解离，形成碳正离子按 S_N1 机理进行反应。

(2) S_N2 机理 溴代烷在无水丙酮中与碘化钾作用，生成相应的碘代烷，是按 S_N2 机理进行的，它们的相对反应速率为

$$RBr + I^- \longrightarrow RI + Br^-$$

R	$(CH_3)_3C$	$(CH_3)_2CH$	CH_3CH_2	CH_3
相对反应速率	0.001	0.01	1	150

实验表明，卤代烃 S_N2 反应活性为：甲基卤＞伯卤＞仲卤＞叔卤。S_N2 历程是一步反应，反应速率取决于过渡态的稳定性。反应进程中，中心碳原子是由基态的 sp^3 杂化形成五价过渡态，空间拥挤程度提高，过渡态中非键基团之间的相互作用比基态要大，因此随卤代烃分子中 α 位取代的烃基数目增多，体积增大，过渡态能量提高，稳定性下降，S_N2 的反应活性降低。

溴代烷在无水乙醇(55 ℃)中与 $C_2H_5O^-$ 按 S_N2 机理生成醚的相对反应速率为

$$RBr + C_2H_5O^- \longrightarrow ROC_2H_5 + Br^-$$

R	CH_3CH_2	$CH_3CH_2CH_2$	$(CH_3)_2CHCH_2$	$(CH_3)_3CCH_2$
相对反应速率	100	28	3	0.000 42

这些卤代烃均为伯卤代烃，但是如果溴乙烷卤原子的 β 位有不同数目的甲基取代的话，随着 β-H 被甲基取代数目的增加，反应速率明显下降，这是因为 S_N2 机理进攻基团是从离去基团的背面进攻中心碳原子，β 位取代的增加，空间位阻增大，进攻基团难于与中心碳原子接触，反应速率明显减小。上述反应中，RBr 分子中卤原子的 α 位和 β 位取代的增加，使 S_N2 的反应速率下降。不论考虑过渡态的稳定性，还是从反应过程中进攻基团所受到的空间阻碍作用分析，空间效应都是影响 S_N2 反应活性的主要因素。

(3) 乙烯型卤代烃 乙烯型卤代烃中最典型的代表物是氯乙烯。现以氯乙烯为例进行讨论。在氯乙烯分子中，氯原子的未共用电子对所处的 p 轨道与双键中的 π 轨道在侧面相互重叠，形成共轭体系(p－π 共轭)，如图 13－4所示。

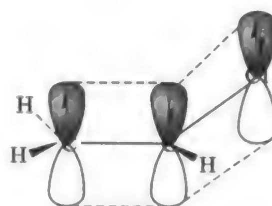
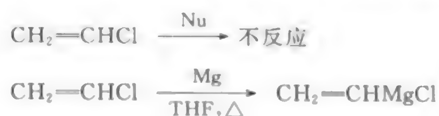


图 13－4 p－π 共轭

氯乙烯分子中的共轭体系共有四个 p 电子(其中两个 p 电子来自双键碳原子，两个来自氯原子的未共用电子对)，分布在三个原子周围。虽然氯原子的电负性比碳原子大，氯原子吸引电子的结果会使碳原子上的电子云向氯原子方向偏移。但由于 p－π 共轭大于诱导效应，总的结果使氯原子上的电子云向碳原子方向偏移，电子发生离域。氯乙烯分子中的 C═C 键键长(0.138 nm)比乙烯的 C═C 键键(0.134 nm)稍长，C—Cl 键键长(0.172 nm)则比氯乙烷的 C—Cl 键键长(0.178 nm)略短。因而氯原子不活泼，不易与亲核试剂 NaOH、RONa、NaCN、NH_3 等发生反应，也不易与 $AgNO_3$ 的醇溶液反应。例如，氯乙烯与 $AgNO_3$ 的醇溶液一起加热数日也不发生反应，这一性质可用来鉴别卤代烷和乙烯型卤代烃。与 Mg 反应要在更高的温度下于四氢呋喃(THF)溶液中进行。



值得注意，在氯乙烯分子中，由于氯原子吸电子诱导效应的影响，C ═C 键上的电子云密度降低，因此它比乙烯较难进行亲电加成反应，但与不对称试剂进行加成时，遵从马氏规则。氯乙烯是一种致癌物质，使用时应注意防护。

(4) 烯丙型卤代烃　烯丙型卤代烃(allyl halo-hydrocarbon)中最典型的代表物是烯丙基氯。现以烯丙基氯为例进行讨论。与氯乙烯不同，烯丙基氯分子中的氯原子与亲核试剂 NaOH、NaOR、NaCN、NH_3 等容易发生亲核取代反应，且主要按 S_N1 机理进行。在反应生成的碳正离子中，由于带正电荷碳原子的空 p 轨道与碳－碳双键的 π 轨道构成共轭体系，电子离域的结果，正电荷不再集中于原来的带正电荷的碳原子上，而是分散在构成共轭体系的三个碳原子上，如图 13－5 所示，从而降低了碳正离子的能量，使之得到稳定。越稳定的碳正离子越容易生成，故烯丙基氯分子中的氯原子比较活泼。利用共振论解释得出同样的结论，因为烯丙基正离子是两个等价共振结构的共振杂化体。

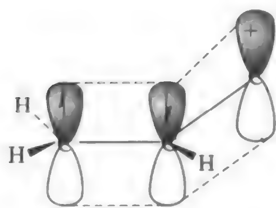
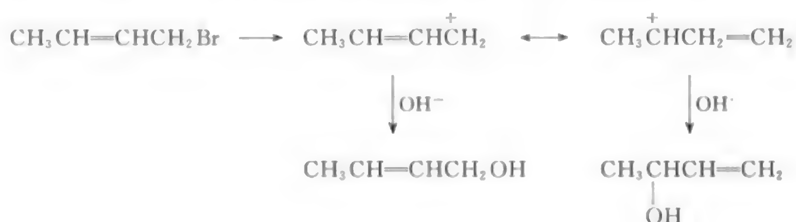


图 13－5　烯丙基正离子

烯丙型卤化物在进行 S_N1 反应时，由于形成了共轭体系，不仅得到正常的取代产物，还能得到重排产物。例如，1－溴－2－丁烯的碱性水解反应，得到两种不同的产物：



这类重排反应称为烯丙基重排，是有机化学中较常见的重排反应之一。

当烯丙基氯的亲核取代反应按 S_N2 机理进行时，由于过渡态双键的 π 轨道与正在形成和断裂的键轨道在侧面相互重叠，使负电荷更加分散，过渡态能量降低，更稳定而容易生成，从而有利于反应的进行，同样表现出氯原子比较活泼，见图 13－6。

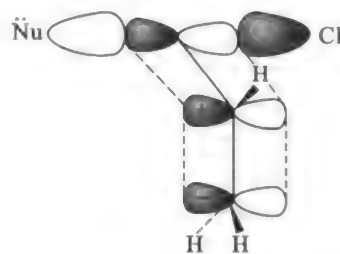
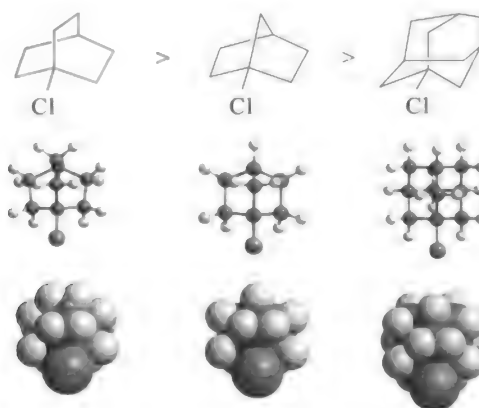


图 13－6　π 轨道参与的 S_N2 反应的过渡态

烯丙型卤化物分子中卤原子的活泼性，还表现在容易与金属镁或硝酸银的醇溶液反应，这后一性质常被用来鉴别烯丙型卤化物。另外，烯丙型卤化物分子中的碳－碳双键也可以进行加成和聚合等反应。

若卤原子连在桥头碳原子上，无论 S_N1 机理还是 S_N2 机理反应均很困难。例如，1－氯－7，7－二甲基[2.2.1]庚烷与硝酸银的乙醇溶液回流 48 h 或与 30% KOH 的醇溶液回流 21 h，氯原子被取代的反应均难以发生，表现出比相应的开链化合物高度的稳定性。这是由于在 S_N1 机理条件下，刚性结构的化合物桥头碳很难形成平面构型的碳正离子。桥的刚性越强，反应越难进行。

而 S_N2 机理，由于空间阻碍作用，使得亲核试剂不可能从离去基团的背面接近中心碳原子，因此这类化合物亲核取代反应的反应活性极低。



2. 离去基团的影响

亲核取代反应中，反应底物分子中的 C—L 键发生断裂，L 带着一对电子离开，L 为离去基团。无论按 S_N1 机理还是按 S_N2 机理反应，离去基团总是带着一对电子离开中心碳原子，它的性质对亲核取代反应有影响。离去基团的性质主要是它的电负性，也就是碱性。电负性越大，更易带着电子离去，形成稳定的负离子。在卤代烷中，卤原子的电负性 F>Cl>Br>I，但离去能力则是 $I^->Br^->Cl^->F^-$，这是因为 C—X 键的键能差别大，其中 C—I 键能最小，而它的可极化性大，在形成过渡态时，σ 键发生变形，大大有利于 S_N2 机理中亲核试剂的进攻，而以 I^- 离去。从碱性分析，卤原子的离去倾向也如此。氢卤酸是强酸，且酸性顺序是 HI>HBr>HCl，它们的共轭碱卤负离子是弱碱，碱性变化的规律应是 $I^-<Br^-<Cl^-$，碱性越弱者，离去倾向越大。卤代烃中卤素原子作为离去基团的反应活性是 RI>RBr>RCl，碘原子的体积大，电荷比较分散，I^- 碱性弱，C—I 键能小，I^- 是好的离去基团。

磺酸酯是好的离去基团，常用的有对甲苯磺酸酯(OTs)、对溴苯磺酸酯(OBs)、对硝基苯磺酸酯(ONs)和甲磺酸酯(OMs)。近年来发现的三氟甲磺酸酯是绝好的离去基团。

碱性强的基团不是好的离去基团。如酸性条件下醇脱水生成烯和在酸性介质中卤离子取代醇羟基生成卤代烃的反应，反应底物的羟基是较强碱，不易离去，所以反应必须在酸性条件下，H^+ 对羟基质子化，形成质子化的醇，水分子碱性弱，可以离去生成碳正离子中间体，进而反应得到相应的产物。类似的还有 ^-OR、$^-NH_2$、^-SR 碱性较强，都不是好的离去基团，但 O、N、S 原子有未共用电子对，它们可以质子化，转化为带正电荷的基团后，活泼性大大加强。

总之，较好的离去基团有利于亲核取代反应，而较差的离去基团常常使亲核取代反应难于发生。表 13-2 是文献中给出的经验离去能力顺序。

表 13-2 离去基团的离去能力顺序

易离去基团	$N_2>F_3CSO_3^->RSO_3^->ROSO_3^->I^->Br^->H_2O>(CH_3)_2S>Cl^->$
较易离去基团	$CF_3COO^->H_2PO_4^->NO_3^->F^->RCOO^->$
难离去基团	$CN^->NH_3>C_6H_5O^->R_3N>RS^->$
特难离去基团	$OH^->CH_3O^->{}^-NH_2>{}^-CH_3$

3. 亲核试剂的影响

S_N1 反应的反应速率只取决于 R—L 键的解离，与亲核试剂无关，所以亲核试剂性能的改变对反应速率不产生明显的影响。

S_N2 反应中亲核试剂从背面进攻中心碳原子，参与了过渡态的形成，亲核性能的改变对反应速率有明显的影响。亲核能力主要考虑两个因素，即碱性与可极化性。

试剂的碱性是指提供电子对及与质子的亲和能力，而亲核性是提供电子且在过渡态时对碳原子的亲和能力。因此，无论碱性还是亲核性都是试剂提供电子的能力，所以在大多数情况下，亲核性和碱性是一致的，可以根据碱性强弱判断试剂的亲核性。一般情况下，试剂的给电子能力越强，则碱性越强，亲核性越强。

亲核原子相同时，亲核性与碱性顺序一致：



$$C_2H_5O^- > HO^- > C_6H_5O^- > CH_3COO^- > ROH > H_2O$$

同一周期元素所形成的同类型亲核试剂，亲核性与碱性顺序也一致：



$$^-NH_2 > {}^-OH > F^-,\ R_3C^- > R_2N^- > RO^- > F^-$$

带负电荷的试剂的亲核性比它们的共轭酸强：



$$HO^- > H_2O,\ RO^- > ROH,\ RS^- > RSH,\ {}^-NH_2 > NH_3$$

一个极性化合物在外电场影响下，分子中电荷分布可产生相应的变化，这种变化能力称为可极化性。可极化性强的分子，在外界条件影响下，分子容易改变形状以适应反应的需要，因而易于反应。

亲核试剂的可极化性强，在进攻中心碳原子时，外层电子越易变形而伸向中心碳原子，所以试剂的可极化性越强则亲核能力越强。可极化性与进攻原子的体积密切相关，在同一族中，原子半径越小，原子核对核外电子束缚越牢固，可极化性小；原子半径越大，原子核对电子束缚越差，可极化性大。同族元素随原子序数的增加，可极化性增强，亲核性增强。例如：



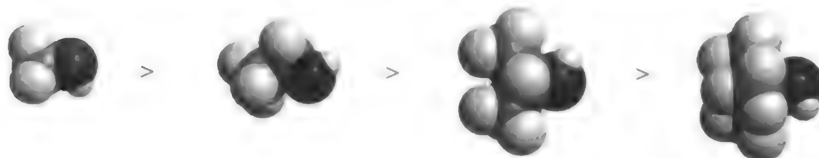
$$RS^- > RO^- \qquad RSH > ROH$$

I^- 可极化性大，它是一个好的亲核试剂

试剂的体积大小也影响其亲核能力，如烷氧基负离子的亲核能力与其碱性顺序刚好相反。例如：



$$CH_3O^- > CH_3CH_2O^- > (CH_3)_2CHO^- > (CH_3)_3CO^-$$



Swain 和 Scott 曾对亲核能力进行了系统研究，表 13-3 是文献中出现的亲核常数，对估测

反应能力有一定参考价值。

表 13-3 CH_3Br 与一些常见亲核试剂反应的亲核常数 n 值

亲核试剂	n	亲核试剂	n
H_2O	1.00	N_3^-	1 000
NO_3^-	1.02	NH_2CONH_2	1 250
F^-	10	OH^-	1 600
CH_3COO^-	52.5	$C_6H_5NH_2$	3 100
$HCOO^-$	56.5	SCN^-	5 900
Cl^-	102	I^-	10 200
$C_6H_5O^-$	316	$SH^-(RS^-)$	12 600
C_5H_5N	400	CN^-	12 600
Br^-	775	SO_3^{2-}	12 600

1968 年 Pearon 根据 Swain 和 Scott 的工作，利用 CH_3I 与甲醇在 25 ℃下反应为标准，规定为 1，求出了另外一套数据，其中 $n(CH_3I)=1.4n(CH_3Br)$。

4. 溶剂效应的影响

在分析试剂的亲核能力时要考虑碱性和可极化性两个因素，同时也应考虑溶剂的影响。比较同族元素所生成的化合物的相对亲核能力，在醇或水质子性溶剂中，原子半径大的亲核性强。如卤素的亲核性顺序：$I^- > Br^- > Cl^- > F^-$，而在非极性、非质子性溶剂中，卤离子亲核能力的顺序是 $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$。这是因为质子性溶剂的溶剂化作用，亲核试剂与溶剂之间形成氢键，如 F^- 体积小电荷集中，是碱性强而可极化性低的试剂，在质子性溶剂中与质子形成氢键的能力强，溶剂化作用大，大大降低了亲核性，在反应时需要去溶剂化的能量，因而反应性降低。而 I^- 离子半径较大，电荷分散，可极化性很高，由于碱性弱，被质子溶剂化程度很低，在反应中表现出较强的亲核能力，所以在质子性溶剂中 I^- 是较强的亲核试剂。

一般来讲，S_N1 反应是由中性分子转化成离子型物质，强极性的溶剂有利于反应的进行。对于 S_N2 反应主要取决于过渡态的稳定性，当过渡态的电荷比反应物的总电荷增加时，强极性的溶剂有利于电荷分散，反应进行得快。当过渡态的电荷比反应物的总电荷减少时，强极性的溶剂有利于反应物稳定，不利于生成过渡态，使反应进行得慢。

Winstein 和 Grunwald 提出了溶剂极性和亲核性的 Winstein 和 Grunwald 方程：

$$\lg(k/k_0)=lN + mY$$

式中，N 和 Y 分别代表溶剂的亲核和溶剂化能力的量度，l 和 m 代表对这两个性质的敏感度①。

使用不同的溶剂，不仅影响 S_N1 与 S_N2 反应的反应活性，而且还有可能改变反应机理。例如，氯化苄水解生成苄醇的反应，在丙酮中是按 S_N2 机理反应，而在水中则按 S_N1 机理反应。

为了加速亲核取代反应进行，减少亲核试剂的溶剂化作用，反应常常在非质子性溶剂中进

① 傅相锴主编. 高等有机化学. 北京：高等教育出版社，2003：111。

行，如 DMF、DMSO 和 HMPA（六甲基磷酰胺）均是好的非质子性溶剂。这类溶剂有较大的偶极，其正端被烷基包围，而负端裸露在外，只缔合正离子。因此亲核试剂溶剂化程度小、活性高。

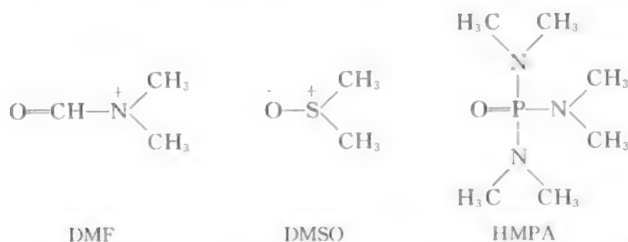


图 13-7 是亲核试剂 NaBr 在 HMPA 中的溶解示意图，图中的 Br^- 被裸露在外的情况。

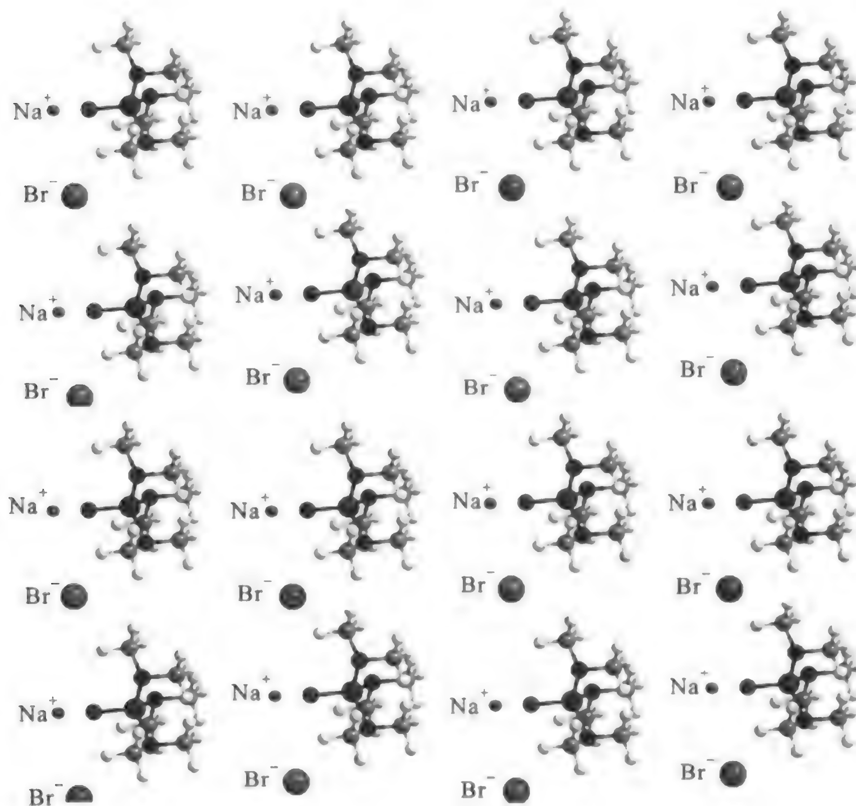


图 13-7　亲核试剂 NaBr 在 HMPA 中的溶解

下面的反应在 DMF 中进行比在甲醇中快 1.2×10^6 倍。



由于冠醚可将阳离子罩住，使阴离子裸露，使 S_N2 反应大大加速。但冠醚有较大的毒性，使用者应注意。图 13-8 是冠醚与 KI 络合的示意图，K^+ 被罩住了，I^- 裸露在外。

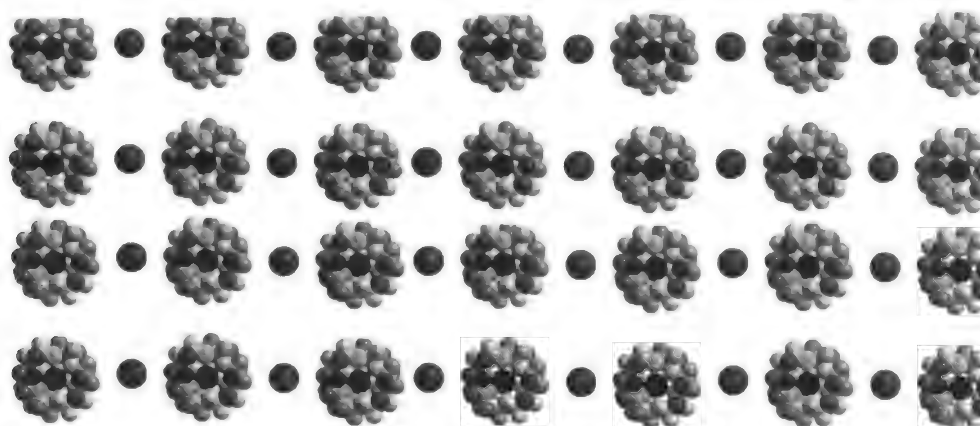


图 13-8 冠醚与 KI 络合的示意图

13.1.7 在有机合成中的应用

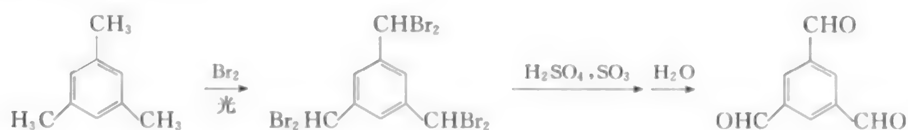
1. 氧作为亲核试剂

(1) 卤代烷水解 这是实验室小量制备伯醇或仲醇的方法，叔卤代烃在碱性介质中一般发生消除反应。

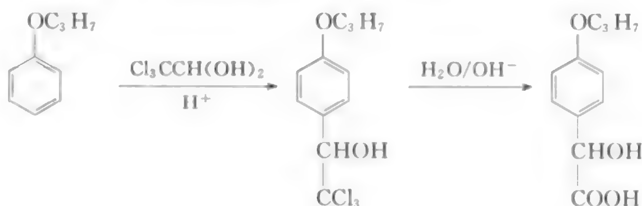


$$RX \xrightarrow{H_2O/OH} ROH$$

(2) 胞二卤代烷水解 这是制备醛酮的好方法，但芳香醛不适合在碱性介质中水解，以免发生 Cannizzarro 反应。例如：



(3) 1,1,1-三卤代烷水解 这是制备特殊羧酸的方法。



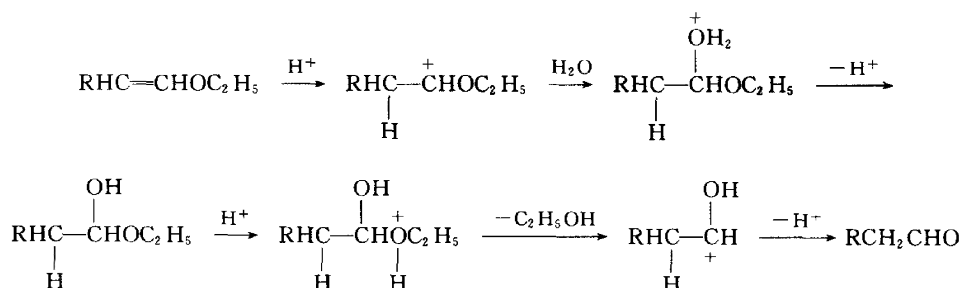
(4) 伯胺重氮盐水解 该法作为制备不是好方法，收率低，产物复杂。但重氮盐放氮是定量的，可用于伯胺的定量分析。



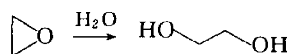
(5) 乙烯醚的水解　利用该法可制得醛或酮。例如：

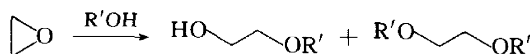


其反应历程如下：



(6) 环氧化合物水解、醇解　例如：





(7) 卤代烷醇解(Williamson reaction)



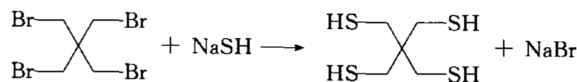
该法可用来制备混合醚，RX 不可用叔卤代烃(易发生消除反应)。

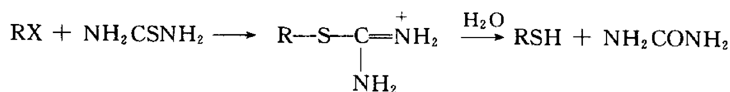
(8) 卤代烷酸解　利用该法可制备特殊的酯。



2. 硫作为亲核试剂

(1) 卤代烃与硫氢化钠或硫脲反应

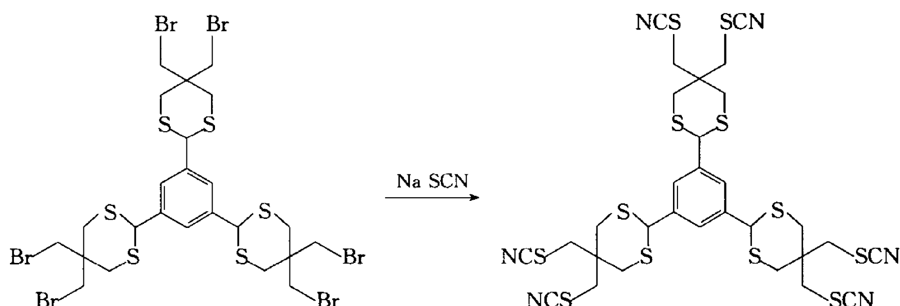




(2) 卤代烃与硫醇钠反应

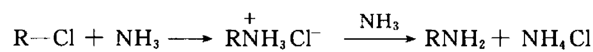


(3) 卤代烃与硫氰化钠反应

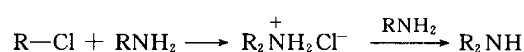


3. 氮作为亲核试剂

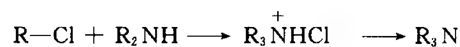
(1) 卤代烃与胺(氨)反应　卤代烃与胺(氨)反应生成混合物,如氨过量,主要得到一取代物,卤代烃过量,主要得到四取代物。叔卤代烃主要生成烯烃。



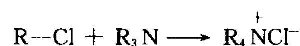
$$R-Cl + NH_3 \longrightarrow R\overset{+}{N}H_3Cl^- \xrightarrow{NH_3} RNH_2 + NH_4Cl$$



$$R-Cl + RNH_2 \longrightarrow R_2\overset{+}{N}H_2Cl^- \xrightarrow{RNH_2} R_2NH$$

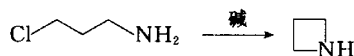


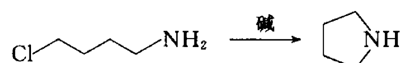
$$R-Cl + R_2NH \longrightarrow R_3\overset{+}{N}HCl \longrightarrow R_3N$$



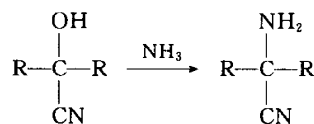
$$R-Cl + R_3N \longrightarrow R_4\overset{+}{N}Cl^-$$

(2) 卤代胺关环反应　例如:

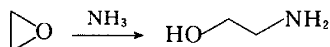




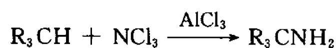
(3) 氨基置换羟基的反应　羟基腈用氨处理,可方便地转化为氨基腈。例如:



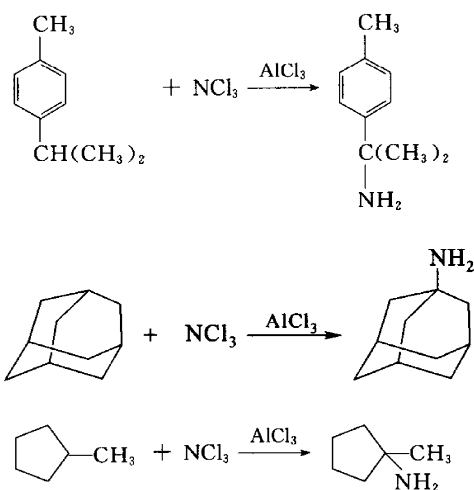
(4) 环氧乙烷氨解　例如:



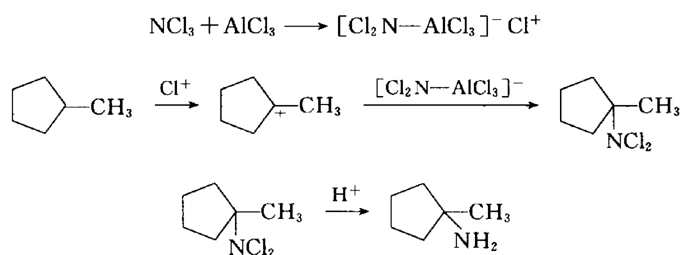
(5) 烷烃氨解　烷烃与三卤化氮反应,可直接生成胺类。例如:



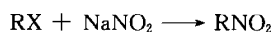
$$R_3CH + NCl_3 \xrightarrow{AlCl_3} R_3CNH_2$$



其反应历程如下：



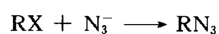
（6）卤代烃与亚硝酸钠反应



（7）卤代烃与异氰酸钠反应

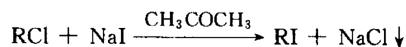


（8）卤代烃与叠氮酸钠反应

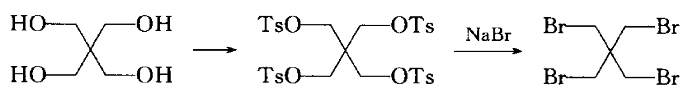


4. 卤素作为亲核试剂

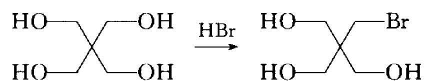
（1）卤素交换反应　碘化钠丙酮溶液与 RCl、RBr 可方便地制备 RI，这是一个 S_N2 历程的反应。



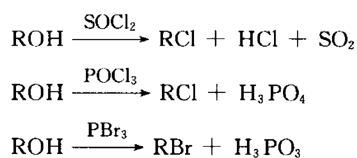
（2）磺酸酯与卤化钠反应　例如：



（3）醇与 HX 反应　这是将醇转化成卤代烃的通用方法。例如：



（4）醇与无机酰卤反应　这也是将醇转化成卤代烃的通用方法。可使用的酰卤有：PCl_3、PCl_5、PBr_3、$POCl_3$、$SOCl_2$、SO_2Cl_2 等。



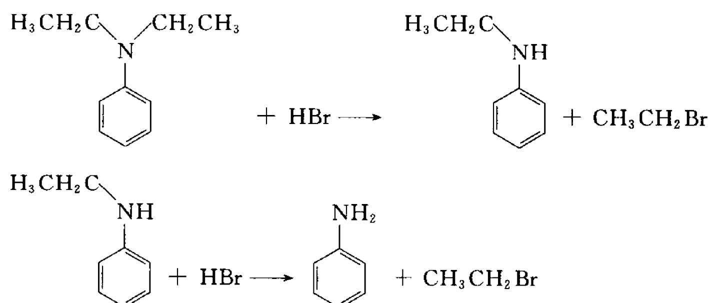
（5）醇与三苯基膦和 CCl_4 反应　例如：



（6）醚与 HI 反应　例如：

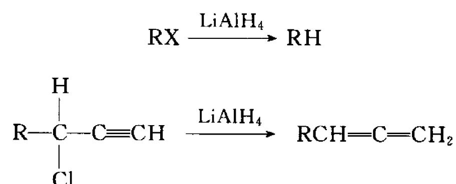


（7）取代胺的去烷基反应　例如：



5. 氢负离子作为亲核试剂

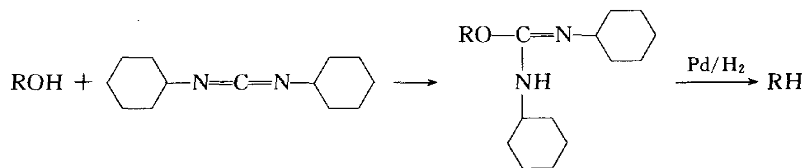
（1）RX 被还原反应



（2）磺酸酯还原

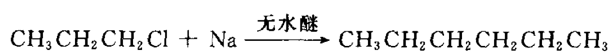


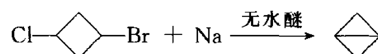
(3) DCC 和 Pd/H_2 与醇的反应



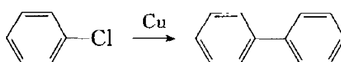
6. 碳作为亲核试剂

(1) Wurtz 反应 例如：





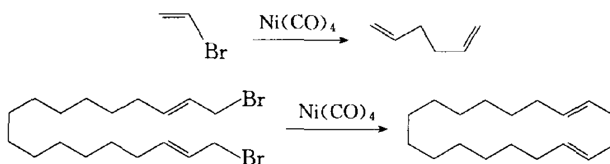
(2) Ullmann 反应 例如：



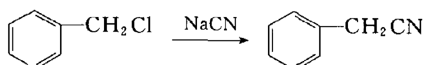
(3) RX 与 Cu-Li 试剂反应



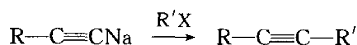
(4) RX 与 $Ni(CO)_4$ 试剂反应 例如：



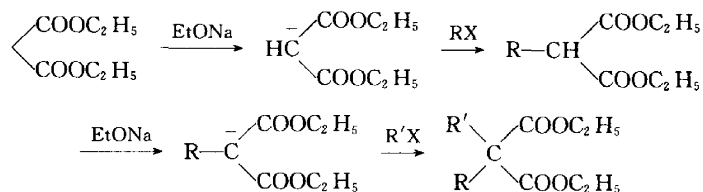
(5) RX 与 NaCN 反应 例如：



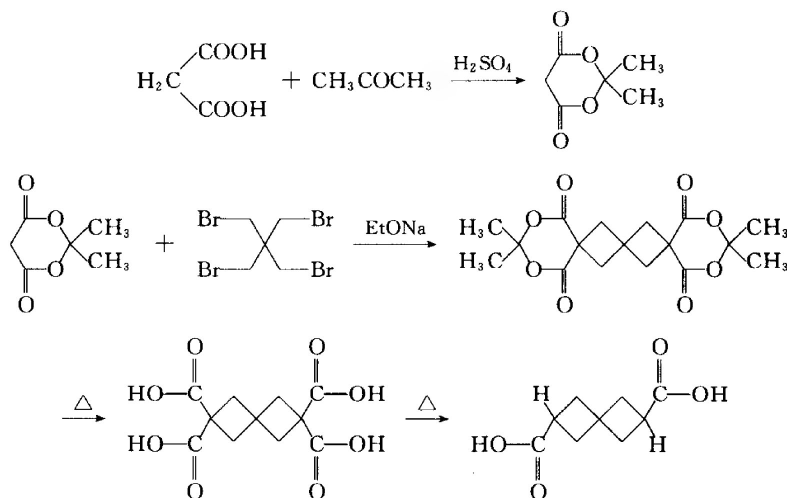
(6) RX 与炔钠反应



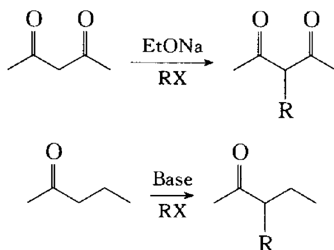
(7) RX 与活泼亚甲基的反应 常见的有丙二酸二乙酯和乙酰乙酸乙酯的烷基化反应。例如：



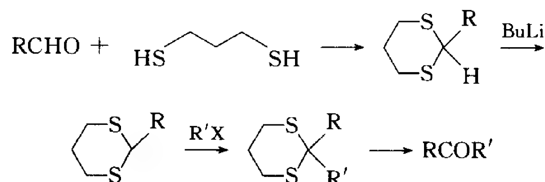
将丙二酸与丙酮反应，得到的物质比丙二酸二乙酯有较高的活性。例如：



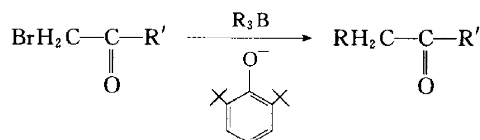
(8) 酮的烷基化反应



(9) 缩醛酮的烷基化



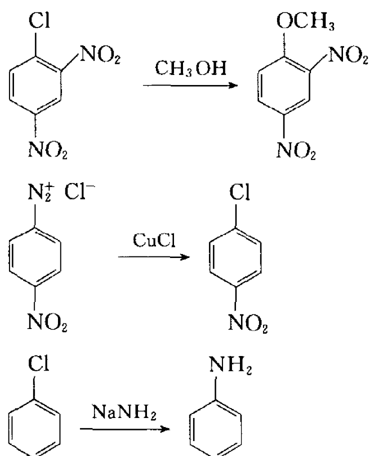
(10) 用硼烷作烷基化试剂



13.2 芳香环上的亲核取代反应

在芳环上的亲核取代反应中，亲核试剂是负离子或带有未共用电子对的中性分子，如

SCN^-、NH_2^-、OR^-、OH^-等，被取代的基团(即离去基团)多是一些负电性基团，如 OR，OH，NO_2 等以及 N_2^+。例如：

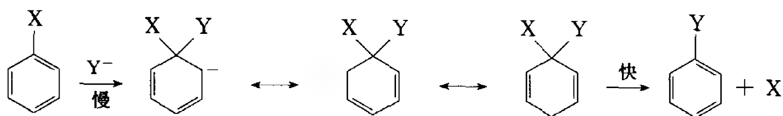


13.2.1 反应历程

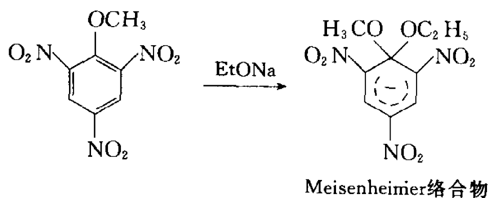
芳环上的亲核取代反应主要按三种历程进行，具体一个反应究竟按哪一种历程进行，将视具体情况而定。

1. 加成-消除历程

加成-消除历程包括两步：

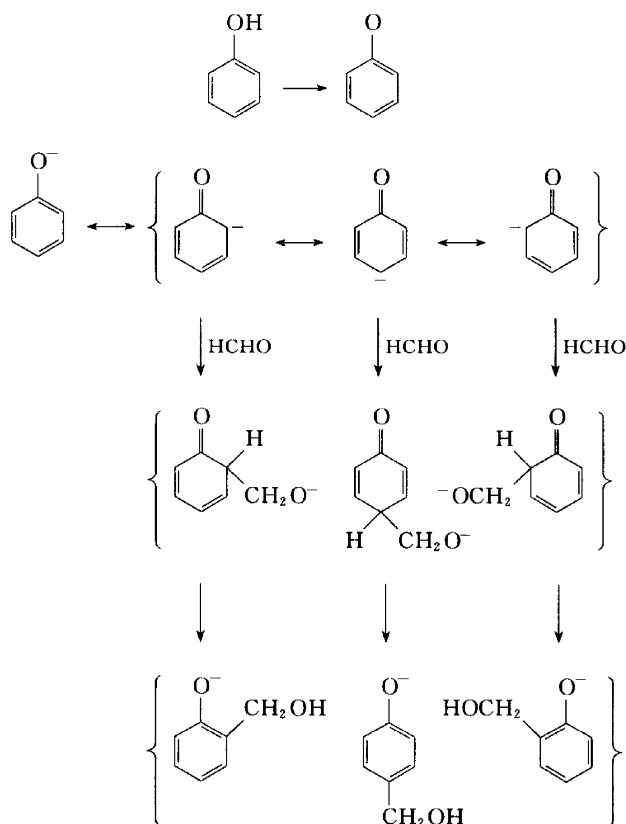


反应的第一步通常是控制反应速率的一步，它与芳香族亲电取代反应中的芳正离子历程相似，首先是进攻试剂和反应物形成一个中间体，然后离去基团离去形成稳定产物，通常称之为加成-消除历程。例如，对硝基溴苯的亲核取代反应，溴被亲核试剂 Nu 取代：反应速率是 $v=k[ArX][Nu]$，所以形式上与 S_N2 相似。但在这种历程中，Nu^-不能从带有离去基团的碳原子的背面进攻碳原子，而是从侧面进攻，因此把这种历程称为 S_NAr 2 历程(Ar 表示芳香族)，该反应是分步完成的。例如，2,4,6-三硝基苯甲醚在乙醇溶液中与乙醇钠反应，利用核磁共振和 X 射线衍射已经证明，在反应过程中有中间体生成。该中间体被称为 Meisenheimer 络合物，是个红色晶体，已被分离出来。

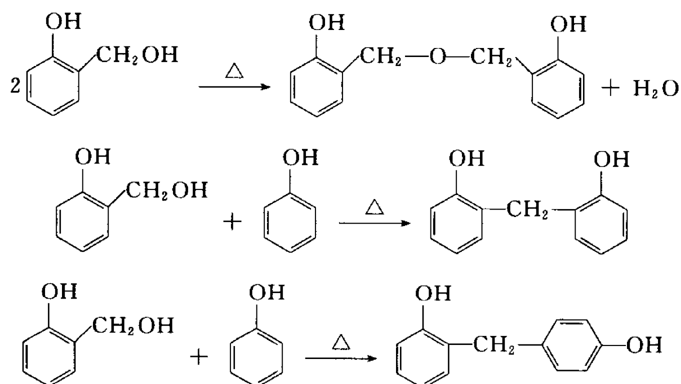


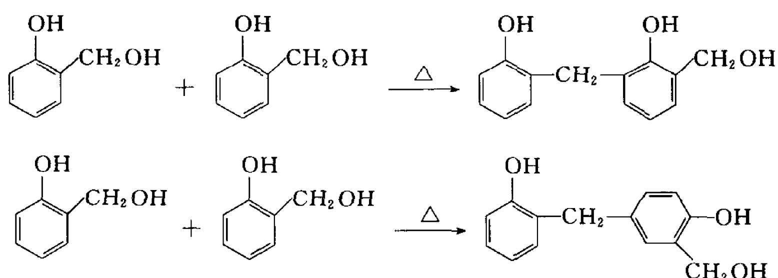
Meisenheimer络合物

在 NaOH 碱性催化剂作用下的酚醛树脂制备过程是典型的加成－消除历程。其反应机理如下：

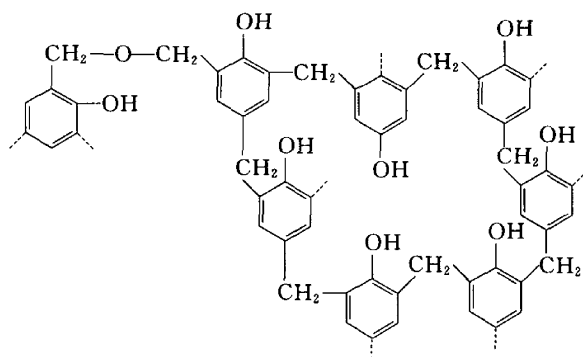


在 NaOH 作用下，苯酚先生成苯酚钠，由于酚氧负离子与苯环上的 π 电子形成共轭体系，发生电子离域，使苯环上 OH 基的邻、对位碳上带有较多负电荷，它们作为亲核试剂，与甲醛发生亲核加成反应，生成羟甲基苯酚负离子。当温度超过 40 ℃以后，反应进入缩聚反应阶段。主要发生：① 羟甲基相互反应脱水，生成亚甲基醚；② 羟甲基基团与苯酚或多羟基酚的活泼 H 发生脱水反应，生成亚甲基基团连接酚基的结构：



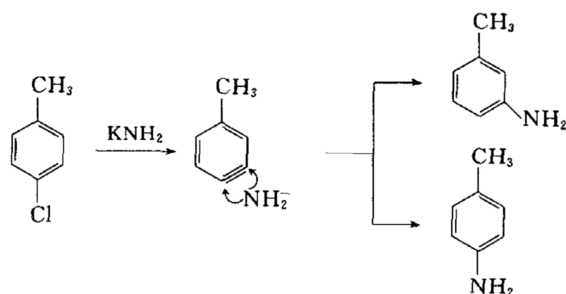


连续重复上述各反应，生成以亚甲基和亚甲基醚键连接起来的酚醛树脂。

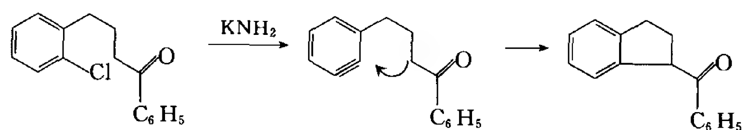


2. 消除－加成历程

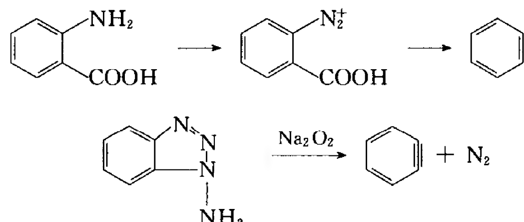
在一般情况下，未被活化的芳香卤化物对一般的亲核试剂表现惰性，但对很强的碱又具有亲核性的试剂则有明显的活性。这类反应的进行，首先是反应物在亲核试剂作用下进行消除反应，然后再与亲核试剂进行加成反应。由于生成了苯炔中间体，也叫苯炔历程，反应分两步进行。例如，4－氯甲苯与 KNH_2 在液氨中反应，除生成 4－甲苯胺外，还生成 3－甲苯胺。NH_2^- 作为碱进攻氯的邻位氢，失去 HCl，生成苯炔。然后 NH_2^- 进攻苯炔的三键碳原子之一生成产物。



分子内也可以通过芳炔历程发生亲核取代反应，生成环状化合物。例如：

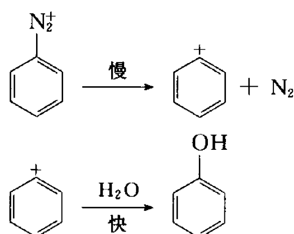


此外，苯炔还可以通过邻氨基苯甲酸重氮化分解和三氮唑氧化等方法制备：



3. S_NAr1 历程

按这种历程进行的反应很少，即使是非常活泼的芳基卤化物，也尚未观察到肯定是按 S_NAr1 历程进行。但重氮盐的水解反应则被认为是按 S_NAr1 历程进行的。重氮盐首先分解产生芳基正离子，由于其正电荷所在的 sp^2 杂化轨道与苯环的 p 轨道垂直，不能与苯环的 p 轨道发生共轭，故很不稳定。这一步反应是慢的，是控制反应速率的步骤。随后是非常活泼的芳基正离子与水反应生成酚。重氮盐之所以能够分解成很不稳定的芳基正离子，其推动力是由于 N_2 是一个容易离去的基团，且形成了稳定的氮(N_2)分子。



动力学研究结果表明，重氮盐分解产生芳基正离子是一级反应，而与亲核试剂的浓度无关。

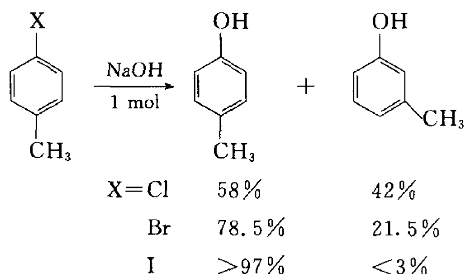
13.2.2　影响芳环上亲核取代反应的因素

1. 反应物的结构对活性的影响

芳环上的亲核取代反应进行的难易程度以及按何种历程进行，与反应物的结构有密切关系。例如，苯和氯苯很难发生亲核取代反应，而2,4-二硝基氯苯则容易进行。另外卤苯主要按消除-加成历程进行，而2,4-二硝基氯苯则按加成-消除历程进行。

(1) 按加成-消除历程进行的亲核取代反应　当在离去基团的邻对位有吸电子基团时使亲核取代反应加速，有给电子基时则反应受阻。因为处于邻对位的吸电子基通过吸电子效应使与离去基团直接相连的碳原子上的电子云密度降低，故有利于亲核试剂的进攻。在多数情况下，碳负离子的形成是决定反应速率的一步，由于越稳定的碳负离子越容易生成，而处于邻对位的吸电子基能分散苯环上的负电荷，使碳负离子得到稳定，故反应速率增大。反之，在离去基团的邻对位有给电子基时，不仅电子效应不利于亲核取代，而且生成的碳负离子的稳定性也较差，故反应速率减小。值得注意的是，当离去基团的邻位或对位有给电子基时，不仅按加成-消除历程进行

的亲核取代反应较难进行，而且有相当部分将按消除-加成(苯炔)历程进行，但随着离去基团不同，两种历程的比例不同。越是容易离去的基团，按加成-消除历程进行的量也越多。例如：



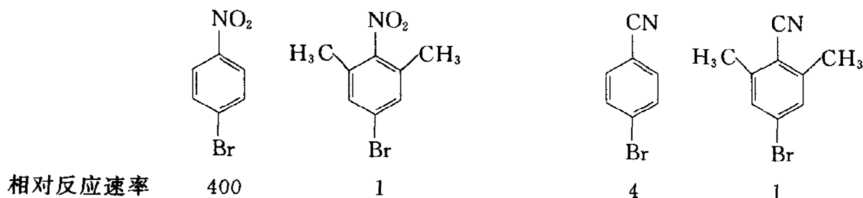
造成反应物结构不同而活性不同的原因，除了电子效应外，空间效应也起一定作用。在邻位上有一个取代基一般有加速亲核取代反应的效果，这种影响以邻位取代的对硝基氟苯表现得较为明显。见表 13-4。

表 13-4　邻位取代基团对反应的影响

F、X、NO_2 取代苯 $\xrightarrow[0\ ℃]{CH_3OH}$ Y、X、NO_2 取代苯

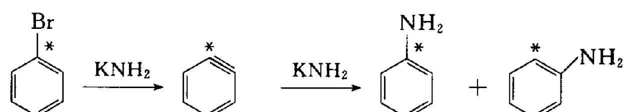
相对反应速率 Y \ X	H	CH_3	Br
OH	1	1	1
OCH_3	36	23	47
SCH_3	48	208	298

当离去基团的两个邻位都有取代基时，因受空间效应的影响，取代反应的速率减小。另外，当硝基的两个邻位都有取代基时，在某种情况下，因空间阻碍作用同样使反应速率减小。例如，4-溴硝基苯与 2,6-二甲基-4-溴硝基苯相比，溴被取代的相对反应速率是 400 : 1。这是因为两个甲基的空间阻碍作用，使硝基中氧原子与苯环不在一个平面内，从而显著地降低了氮原子与相邻碳原子之间的 p 轨道重叠，使硝基的吸电子共轭效应不复存在的缘故。同样道理，4-溴苯甲腈与 2,6-二甲基-4-溴苯甲腈相比，溴原子被取代的相对反应速率为 4 : 1。这里反应速率差别较小。原因是由于两个甲基不能完全阻止线形的氰基与苯环在同一平面内，故氰基的吸电子共轭效应虽然被减弱但未完全消失。

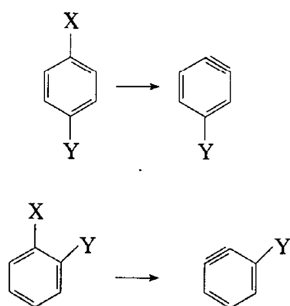


（2）按 S_NAr1 历程进行的亲核取代反应　一般说来，环上有给电子基时，使其间位和对位碳原子上的电子云密度增高，对生成的芳基正离子有稳定作用，故有利于反应的进行。相反，当环上有吸电子基团时不利于反应的进行。

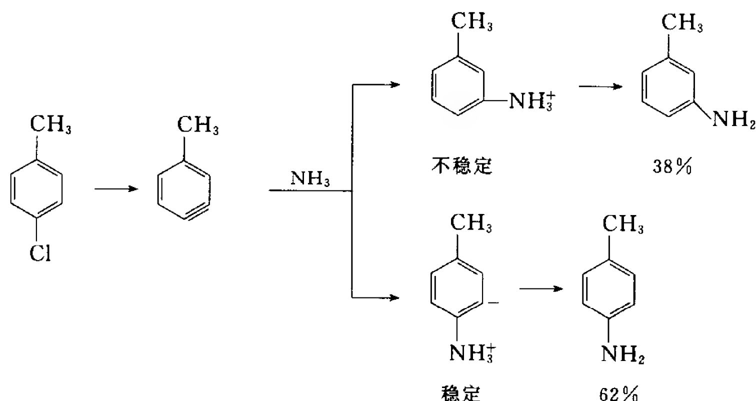
（3）按消除－加成历程进行的亲核取代反应　当亲核取代反应按消除－加成历程进行时，亲核试剂进入苯环的位置，不一定就是离去基团所在的位置，它与反应物的结构有关。对于一取代苯，取代基是离去基团时，亲核试剂进入苯环的位置有两个：即取代基的位置和原取代基的邻位，且机会均等。因为按这种历程进行时只生成一个苯炔中间体。



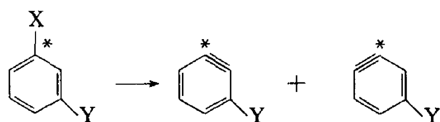
对于二取代苯，其中一个取代基是离去基团时，亲核试剂进入苯环的位置取决于非离去基团的性质以及取代基与离去基团的相互位置。当离去基团的邻位和对位有取代基时（即邻和对二取代苯），苯炔的生成无选择性，都分别生成一种苯炔：



对于这两种苯炔，由于取代基与两个三键碳原子的相对位置不同，亲核试剂进攻两个三键碳原子之一，将分别得到两种产物，其量的多少与环上原有取代基（Y）的性质有关，即加成的方向主要依赖于 Y 的诱导效应，即加成后形成稳定的碳负离子。如 4－氯甲苯生成苯炔后再氨解，生成对甲苯胺 62％，间甲苯胺 38％。

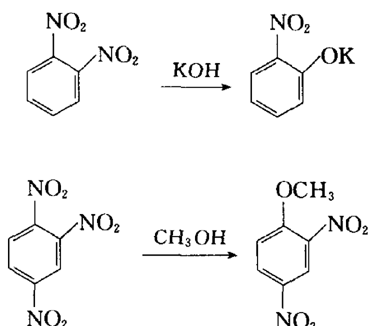


当离去基团的间位有取代基时(即间二取代苯),生成两种苯炔,可生成三种取代产物,其比例与 Y 的诱导效应有关。

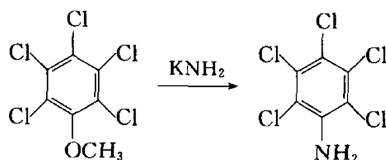


2. 离去基团的影响

脂肪族亲核取代反应中的离去基团,也可作为芳香族亲核取代反应的离去基团,如 X,OSO_3H 等。但有一些基团,当它们连接在脂肪族体系上时,一般不作为离去基团,而连接在芳环上时,则可作为离去基团,如 NO_2,SR 等。其中 NO_2 是一个较好的离去基团,例如:



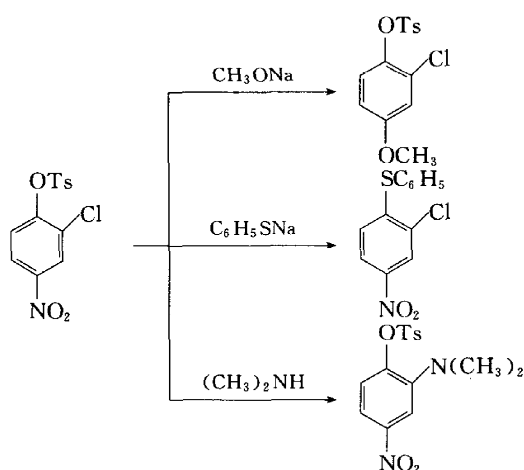
离去基团离去的难易,不仅与基团离去后生成的负离子的稳定性有关,而且与亲核试剂的性质有关。例如,五氯苯甲醚与氨基钾作用,虽然只有一个甲氧基而有五个氯原子被取代的可能,但一个甲氧基却比五个氯原子优先被取代,生成五氯苯胺:



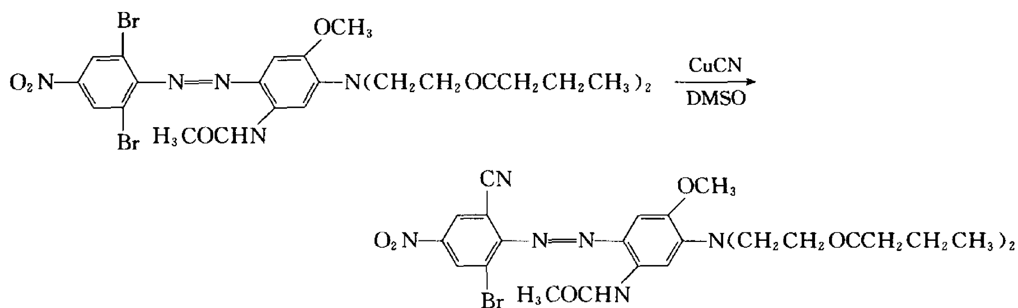
离去基团离去能力的大致次序是:$F > NO_2 > OTs > SO_2C_6H_5 > Cl$、Br、$I > N_3^+ > NR_3^+ > OR$、OAr、SR、$SO_2R$、$NH_2$。

3. 亲核试剂的影响

试剂亲核性的强弱与反应物和条件都有关系。与脂肪族亲核取代反应相似,亲核性与碱性强弱有关,也与进攻原子在周期表中的位置有关。例如,4-硝基-3-氯苯磺酸甲酯与不同的亲核试剂作用,被取代的基团是不同的。



值得注意的是对于脂肪族体系，CN 是一个好的亲核试剂，但在芳香体系中，它是一个弱的亲核试剂。例如，在分散染料中，苯环上的溴原子被氰基代替需要在催化剂存在下完成。



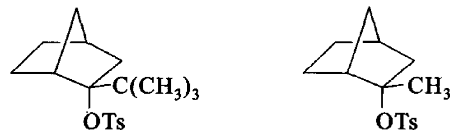
思考题

1. 判断下列反应哪个更快些？

(1) 在乙酸介质中进行溶剂解。



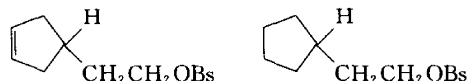
(2) 在 CH_3COCH_3/H_2O 中进行溶剂解。



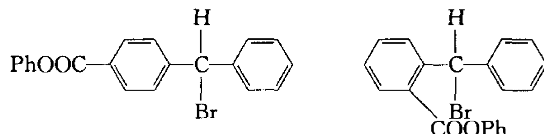
(3) 在 CH_3COCH_3/H_2O 中进行溶剂解。



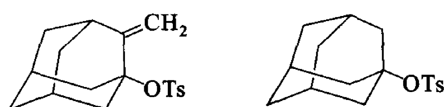
(4) 在 CH_3COOH 中进行溶剂解。



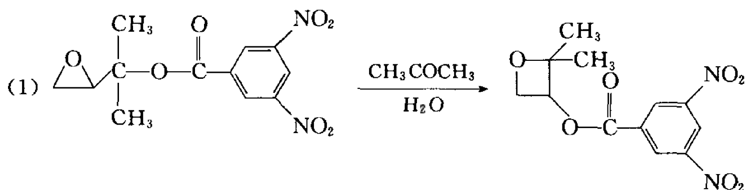
(5) 在 CH_3COOH 中进行溶剂解。

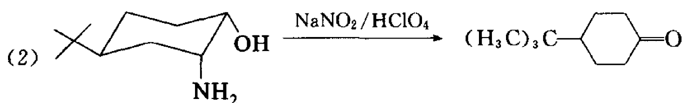


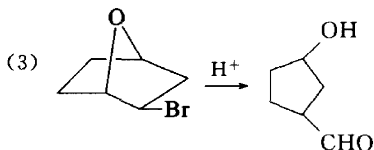
(6) 在 CH_3COOH 中进行溶剂解。

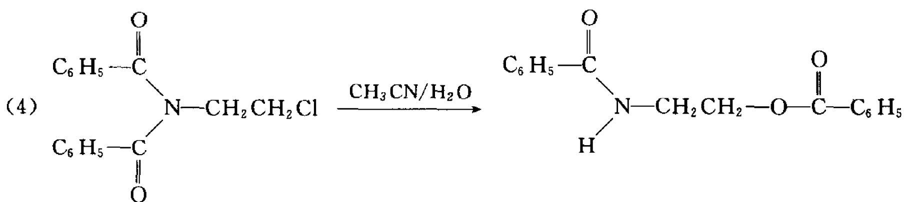


2. 描述下列反应历程：

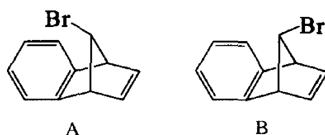
(1)


(2)


(3)


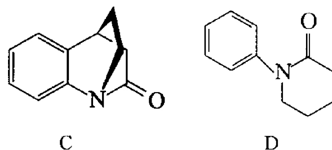
(4)


3. 已知在乙酸溶剂解时 A 比 B 快 10^4，描述其反应历程：



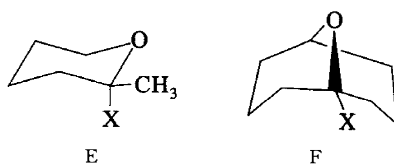
Wilt J W, Chenier P J. J Am Chem Soc. 1968, 90: 7366;
Cristol S J, Nachtigall G W. J Am Chem Soc. 1968, 90: 7132, 7133.

4. 解释在水解时，双环化合物 C 比单环化合物 D 快 10^7。



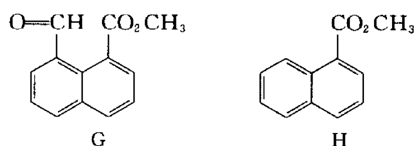
Somayaji V, Brown R S. J Org Chem. 1986, 51: 2676.

5. 解释在水解时，双环化合物 E 比单环化合物 F 快 10^{15}。



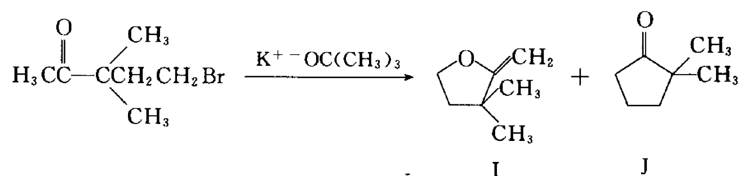
Briggs A J, Evans C M. J Chem Soc. Perkin Trans. 2 1983: 1637;
Quin C B, Wiseman J R. J Am Chem Soc. 1973, 95: 1342.

6. 解释在二氧六环的碱性溶液中水解，G 比 H 快 8 300 倍。



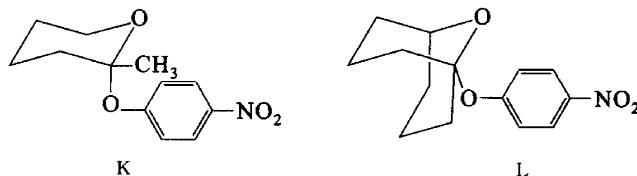
Bowden K, Last A M. J Chem Soc. Chem Commun, 1970: 1315.

7. 判断下列反应的主要产物。



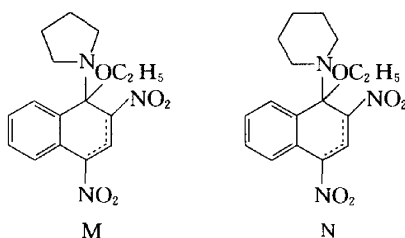
Baldwin J E, Kruse L I. J Chem Soc. Chem Commun, 1977: 233.

8. 下列化合物在水解时反应哪个较快？



Evans C M, Glenn R, Kirby A J. J Am Chem Soc. 1982, 104: 4706.

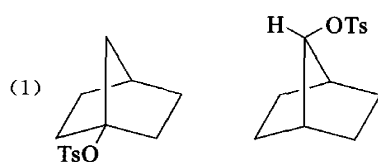
9. 下列化合物脱去乙氧基反应哪个较快？



Bunnett J F, Sekiguchi S. J Am Chem Soc. 1976, 98: 8407.

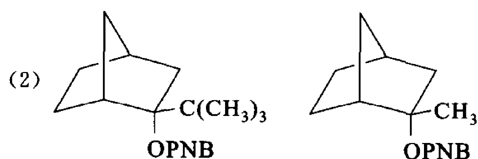
10. 比较下列各组化合物在乙酸中溶剂解的速率。

(1)



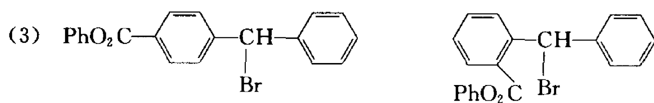
Schleyer P R, Watts W E, Fort R C Jr, et al. J Am Chem Soc. 1964, 86: 5679.

(2)



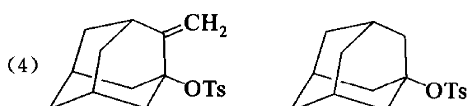
Peter E N, Brown H C. J Am Chem Soc. 1975, 97: 2892.

(3)



Ree B R, Martin J C. J Am Chem Soc. 1970, 92: 1660.

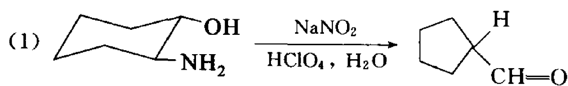
(4)



Lawton R G. J Am Chem Soc. 1961, 83: 2399.

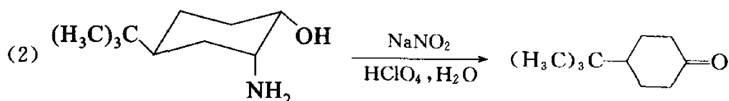
11. 描述下列反应的反应历程。

(1)

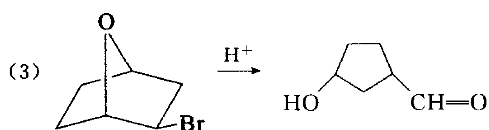


Cherest M, Felkin H, Sicher J, et al. J Chem Soc. 1965: 2513.

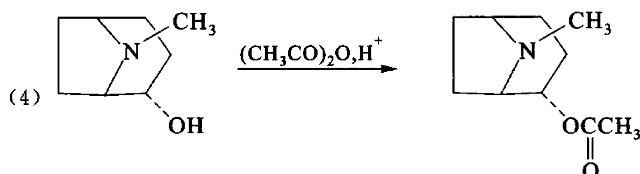
(2)



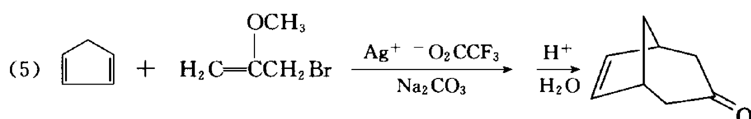
Cherest M, Felkin H, Sicher J, et al. J Chem Soc. 1965: 2513.

(3) 

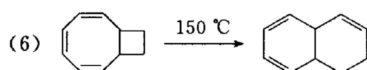
Martin J C, Bartlettl P D. J Am Chem Soc. 1957, 79: 2533.

(4) 

Archer S, Lewis T R, Bell M R, et al. J Am Chem Soc. 1961, 83: 2386.

(5) 

Hill A E, Greenwood G, Hoffmann H M R. J Am Chem Soc. 1973, 95: 1338.

(6) 

Staley S W, Henry T J. J Am Chem Soc. 1971, 93: 1292.

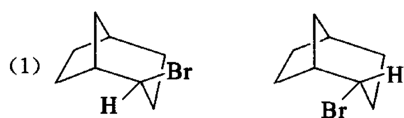
习　　题

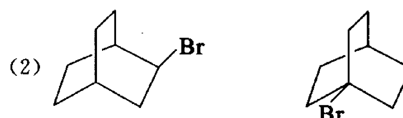
1. 下列各组化合物中哪个亲核能力强？

(1) 氨、甲胺　　(2) 水、乙醇

(3) 异丁醇、叔丁醇　　(4) N（奎宁环）　$(CH_3CH_2CH_2)_3N$

2. 下列各组化合物中哪个化合物更易被 I^- 取代？

(1) 

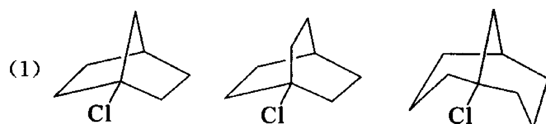
(2) 

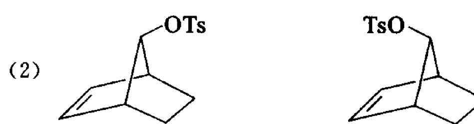
3. 比较下列各组同族化合物亲核能力的强弱。

(1) RSNa　RONa　　(2) $P(CH_3)_3$　$N(CH_3)_3$

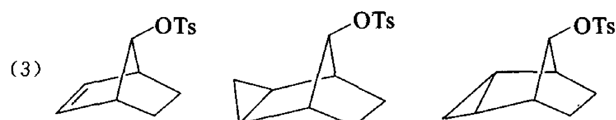
(3) CH_3CH_2SH　CH_3CH_2TeH

4. 下列各组化合物溶剂解的反应速率顺序是：

(1) 

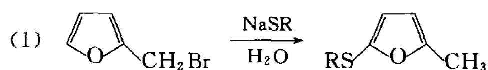
(2) 

(3)

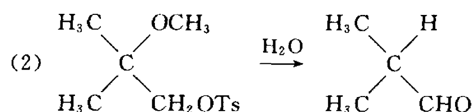


5. 描述下列反应的历程：

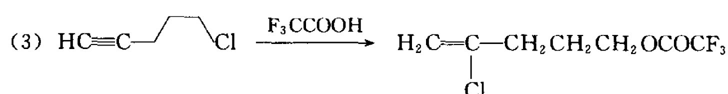
(1)



(2)

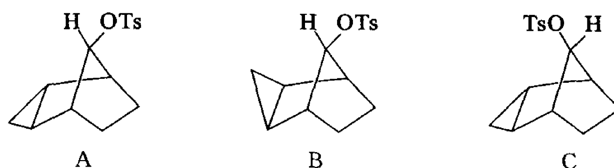


(3)

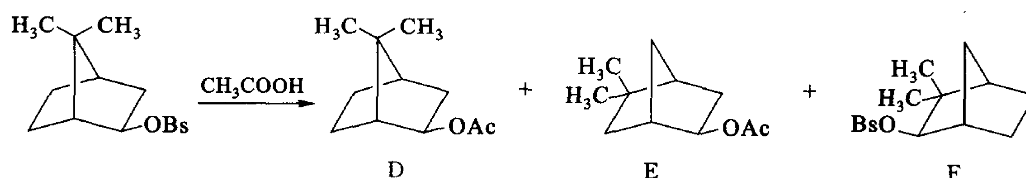


6. 解释下列实验事实。

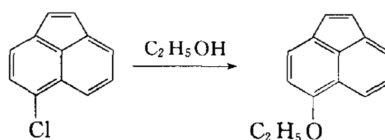
(1) 当下列化合物进行乙酸解时，A 比 B 快 10^{14} 倍，比 C 快 10^{12} 倍。



(2) 化合物 D、E、F 是如何生成的？

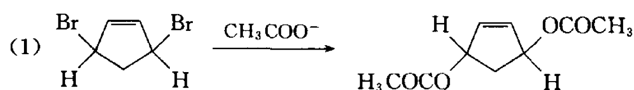


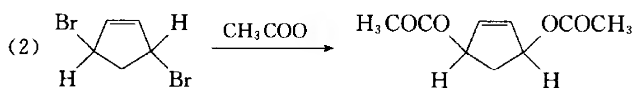
7. 卤代芳烃进行亲核取代一般是由于环上有硝基等吸电子基，5－氯苊在乙醇中可以得到 5－乙氧基苊，解释之。

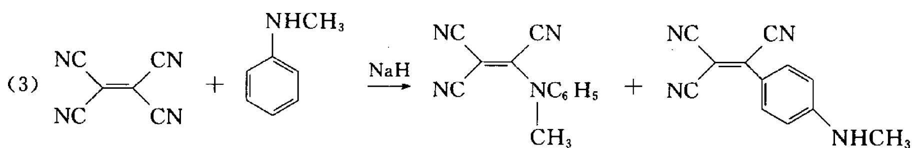


8. 写出下列反应的反应历程。

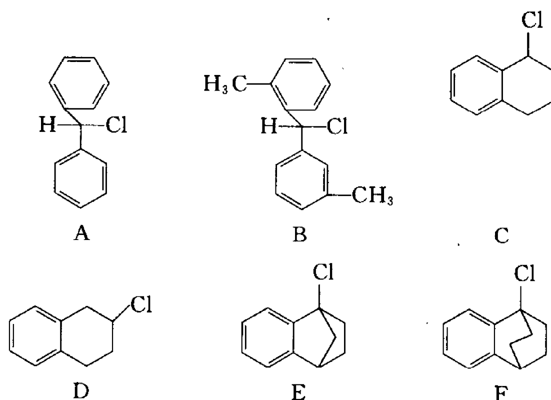
(1)



(2) 

(3) 

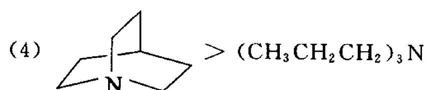
9. 写出进行 S_N1 反应的活性顺序。



习题参考答案

1. 解：

(1) 氨<甲胺；　(2) 水<乙醇；　(3) 异丁醇<叔丁醇

(4) 

2. 解：

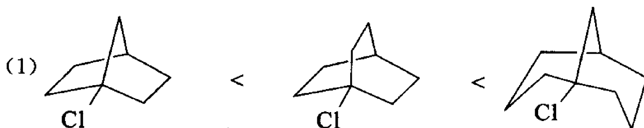


3. 解：

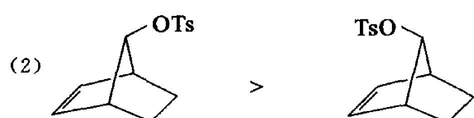
(1) RSNa>RONa　　(2) $P(CH_3)_3$>$N(CH_3)_3$

(3) CH_3CH_2SH<CH_3CH_2TeH

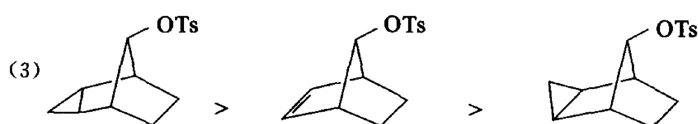
4. 解：



(2)

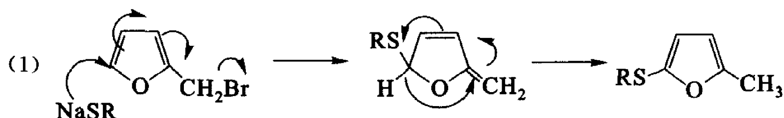


(3)

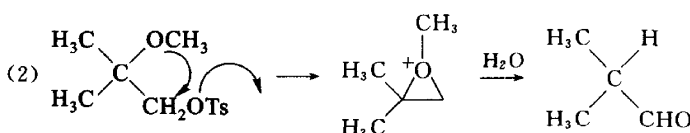


5. 解：

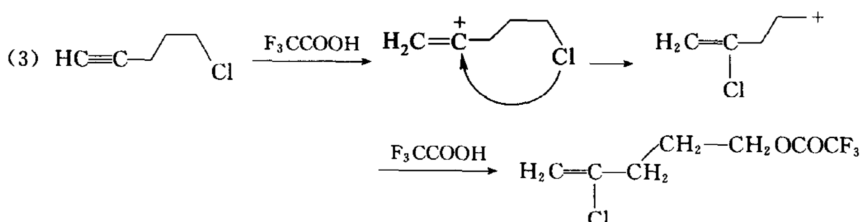
(1)



(2)



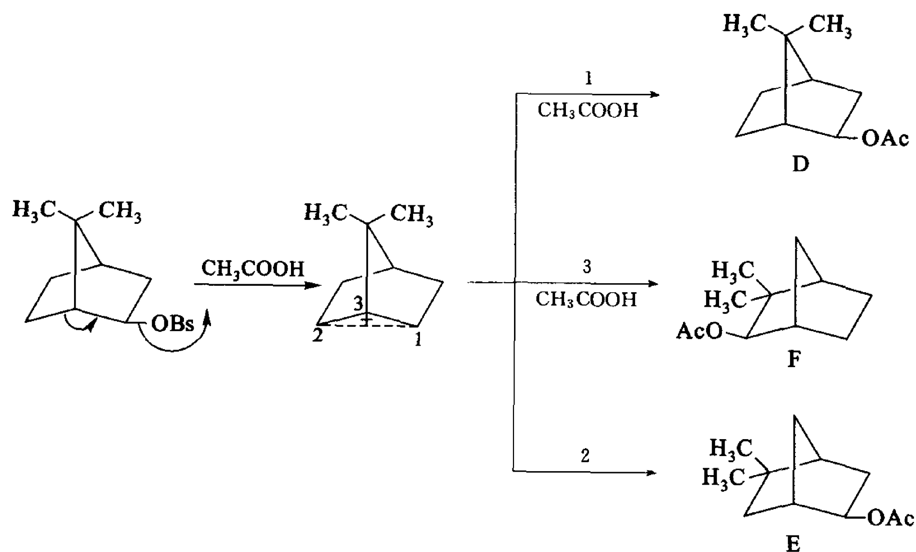
(3)



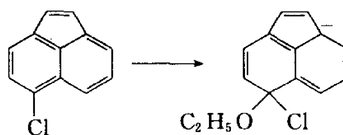
6. 解：

(1) 三元环参与的结果，A 的三元环电子云参与促进反应发生，C 的三元环电子云不参与，B 的三元环电子云阻止反应发生。

(2)

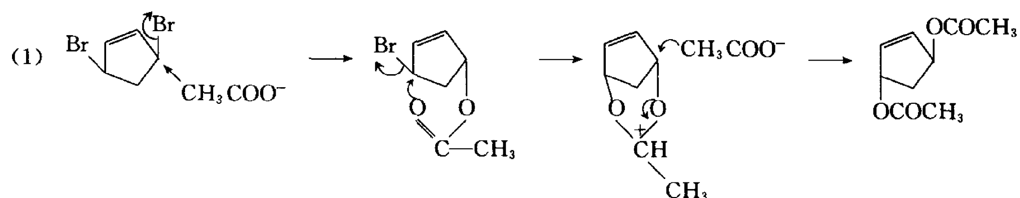


7. 解：生成有环戊二烯负离子的中间体，较稳定。

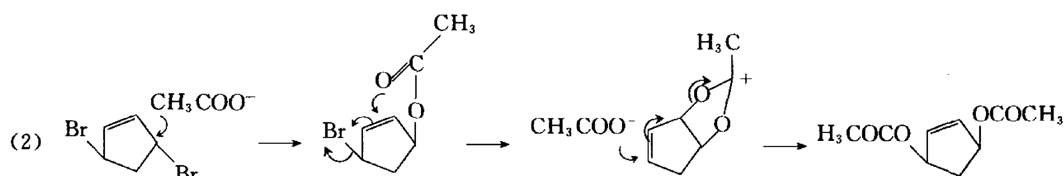


8. 解：

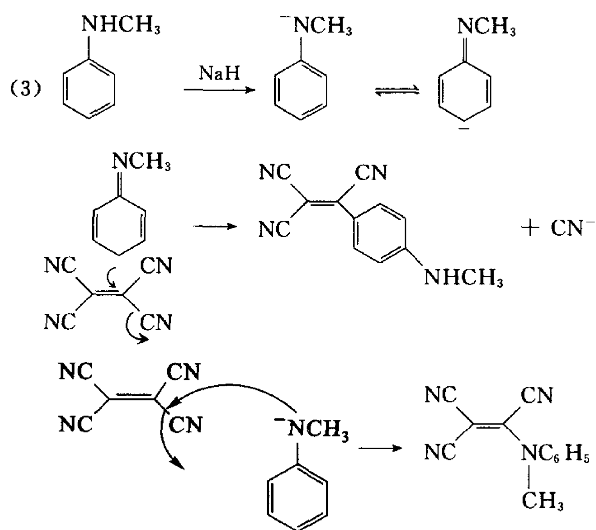
(1)



(2)



(3)



9. 解：B>A>C>D>F>E

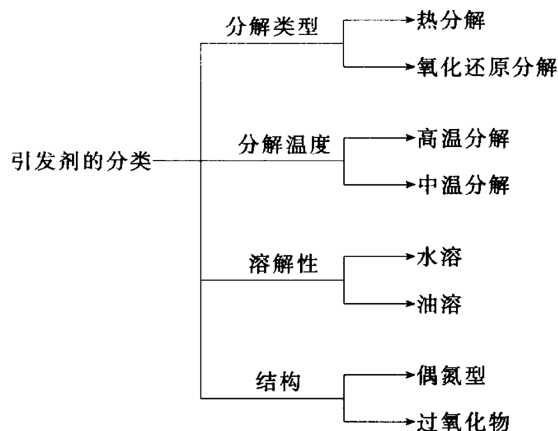
第 14 章　自由基的反应

自由基是重要的有机反应中间体，其主要反应类型有：自由基加成反应、自由基取代反应、自由基重排反应和氧化还原反应。自由基反应不同于离子反应，多数是连锁反应，通常包括引发、增长和终止。反应可以是分子间的也可以是分子内的，其反应速率取决于引发剂浓度。

14.1　概　　述

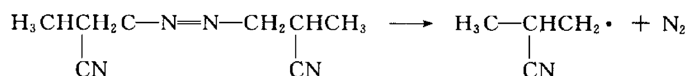
14.1.1　自由基引发剂

1. 分类



2. 几种常用的引发剂

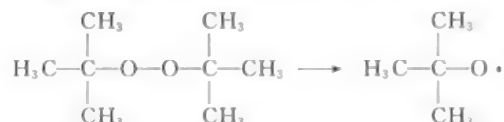
(1) 偶氮化合物　常用的有偶氮二异丁腈(ABIN)和偶氮二异庚腈(ABVN)，适用于中温引发分解反应。偶氮二异丁腈的分解反应为



(2) 过氧化酰　最常用的是过氧化苯甲酰(BPO)。其他有过氧化二(2,4－二氯苯甲酰)、过氧化二乙酰、过氧化二辛酰和过氧化二月桂酰等。这些引发剂既可单独用作中温引发剂，分解温度为 40～100 ℃。BPO 的分解反应为



(3) 烷基过氧化物　通式为 R—O—O—R，主要用于高温(>100 ℃)引发，常用的有二异丙苯过氧化物(DCP)和二叔丁基过氧化物(DTBP)。DTBP 的分解反应为



(4) 其他类

① 过氧化酯类。例如，叔丁基过氧化苯甲酸酯(BPB)可用于高温引发，叔丁基过氧化新戊酸酯(BPP)用于 50 ℃的中温引发。

② 过氧化氢类。例如，异丙苯过氧化氢(CHP)和叔丁基过氧化氢(TBH)，适用于高温引发。

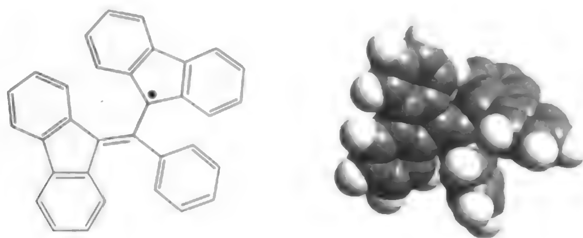
③ 无机类过氧化物类，这类过氧化物溶于水，可用作水溶液反应的引发剂。主要有过硫酸盐(钾、钠或铵盐)和过氧化氢。因为过氧化氢分解活化能很高(221.5 kJ/mol)，不能单独使用，所以要与还原剂组成氧化还原引发剂。过硫酸盐则可单独使用。

14.1.2　稳定的自由基

自由基是不稳定的，存在时间在 $10^{-12}\sim10^{-1}$ s，但经过结构修饰，一些自由基可以稳定存在，甚至可以在常温常压下长时间存在于溶液中。一些文献中已报道的稳定自由基如下：

1. 苯基双芴自由基[①]

该自由基可以以固体形式存在于空气中。结构如下：



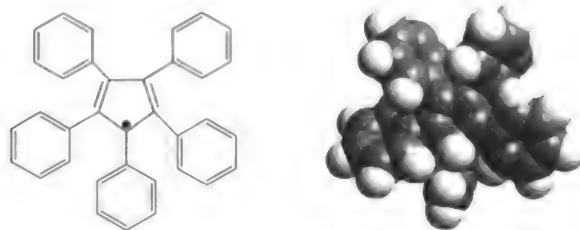
2. 五苯基环戊二烯基[②]

该自由基在溶液中对空气敏感，在无氧条件下是稳定的。结构如下：

---

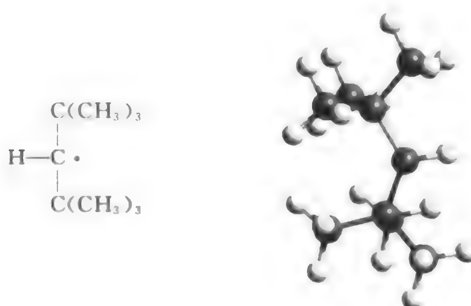
① Koelsch C F. J Am Chem Soc. 1957，79：4439.

② Ziegler K，Schnell B. Justus Ligbigs Ann Chem. 1925，445：266.



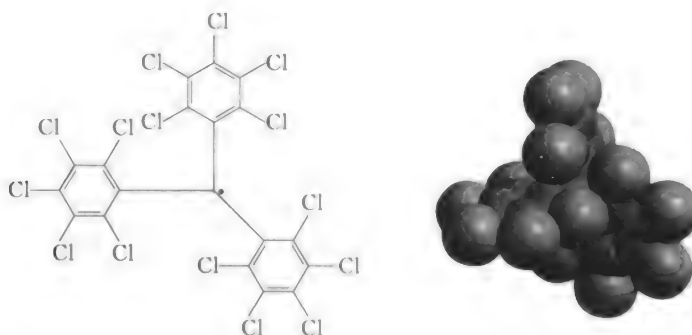
3. 二叔丁基甲基[①]

该自由基在溶液中($<10^{-5}$ mol·L^{-1})−30 ℃时,在无氧条件下是稳定的。结构如下:



4. 十五氯三苯基甲基[②]

该自由基相当稳定,甚至在溶液中有氧气存在的情况下可保持数天,热分解温度在300 ℃以上。结构如下:



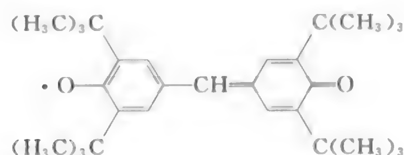
5. galvinoxyl 自由基[③]

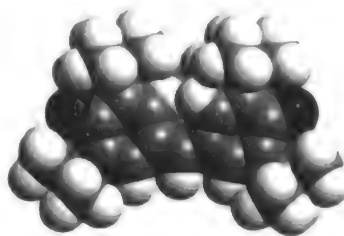
该自由基固体在空气中稳定,在溶液中会慢慢分解。结构如下:

① Mendenhall G D. J Am Chem Soc. 1974,96:2441.

② Basllter M. J Am Chem Soc. 1971,93:2215.

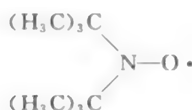
③ Bartlett P D. J Am Chem Soc. 1962,84:5296.

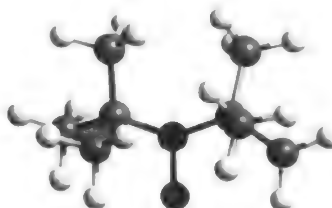




6. 二叔丁基氮氧自由基[①]

该自由基固体在空气中稳定。结构如下：





14.1.3 自由基的检测

自由基可以产生电子自旋共振谱，由此可以检测自由基，并确定其浓度。采用自旋捕捉技术，电子自旋共振谱(ESR)可检测出 10^{-9} mol·L^{-1}低浓度的自由基。自旋捕捉技术可以检测和识别短暂存在的自由基。将一不饱和的抗磁性化合物-自旋捕捉剂(spin trap)加入反应体系，与活泼自由基反应，生成相对稳定的自旋化合物。目前应用较多的捕捉剂是亚硝基化合物和硝酮化合物。

另一种是化学诱导动态核极化作用(chemically induced dynanic nuclear polarization，CI-DNP)，单电子在磁场中引起极化作用，反映在 NMR 图谱中，会出现负峰。

14.2 几种重要的自由基反应

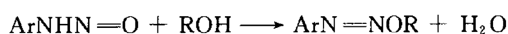
14.2.1 芳香胺与亚硝酸酯的反应

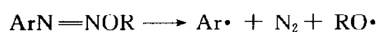
其反应机理如下：

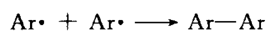


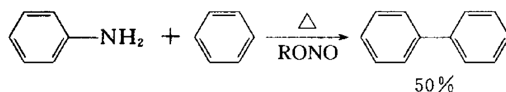
$$ArNH_2 + RONO \longrightarrow ArNHN{=}O + ROH$$

① Hoffmann K A. J Am Chem Soc. 1961, 83: 4671.

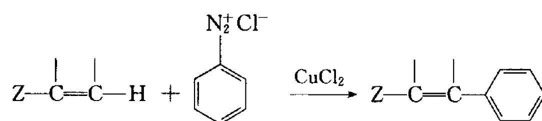




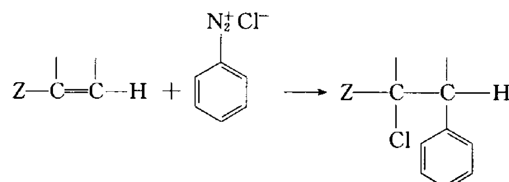




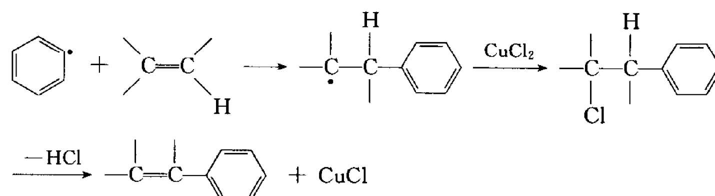
14.2.2 Meerwein 烯烃的芳基化反应



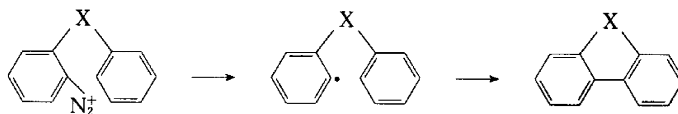
在催化剂的作用下,带有吸电子基团 Z 的烯烃可和重氮盐发生反应,生成烯烃的氢被芳香基取代的产物。Z=Cl、Br、I、CO、CN、Ar 等。反应的副产物是重氮盐的芳基加到双键上。



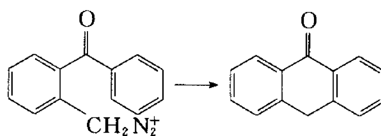
其反应机理是:



芳基化反应除在分子间进行外,分子内也可以发生,此反应常用于合成稠环芳香体系。例如:

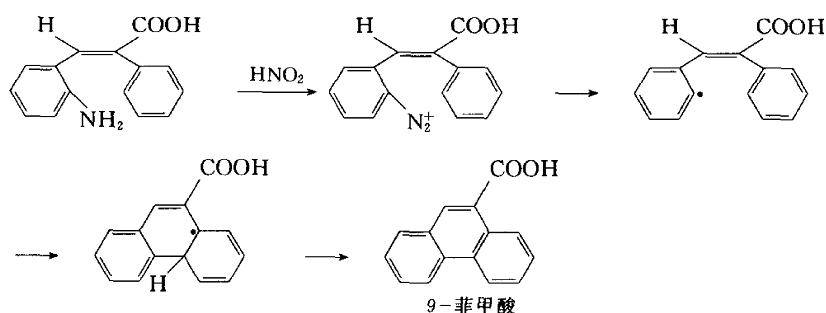


X=CH_2、O、HC=CH(顺)、CO、CH_2—CH_2、NR、S 等。



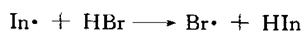
芳基化反应可以通过不同试剂完成，但对于一个给定反应物，进攻自由基不论来源如何，它们所生成的产物异构体比例是相同的。

Pschorr 合成法制备菲甲酸可由 2-(α-氨基苯基)-2′-苯基肉桂酸的重氮化，通过分子内自由基取代反应生成：

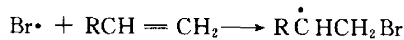


14.2.3 与溴化氢的加成反应

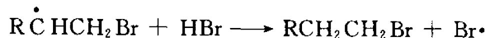
在引发剂过氧化物存在下，自由基链式反应就会被引发：



$$In\cdot + HBr \longrightarrow Br\cdot + HIn$$

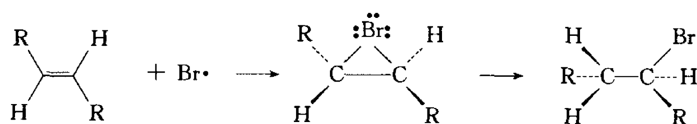


$$Br\cdot + RCH{=}CH_2 \longrightarrow R\dot{C}HCH_2Br$$



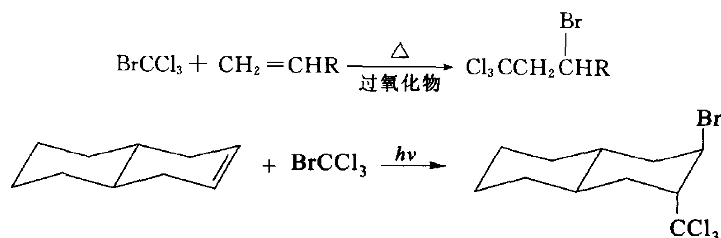
$$R\dot{C}HCH_2Br + HBr \longrightarrow RCH_2CH_2Br + Br\cdot$$

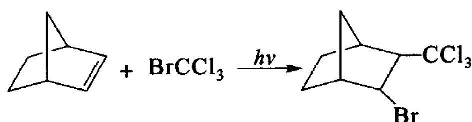
溴化氢对烯进行自由基加成反应，一般发生反式加成。这种立体专一性可以用桥结构解释，这与烯的离子性溴化反应时所涉及的桥形结构是相似的。HCl、HI 没有这样的反应。



14.2.4 与卤甲烷的加成反应

溴代三氯甲烷也可以应用于对烯烃的加成反应，由于溴优先被夺走，所以三氯甲基作为一个单元加到取代较少的碳原子上。





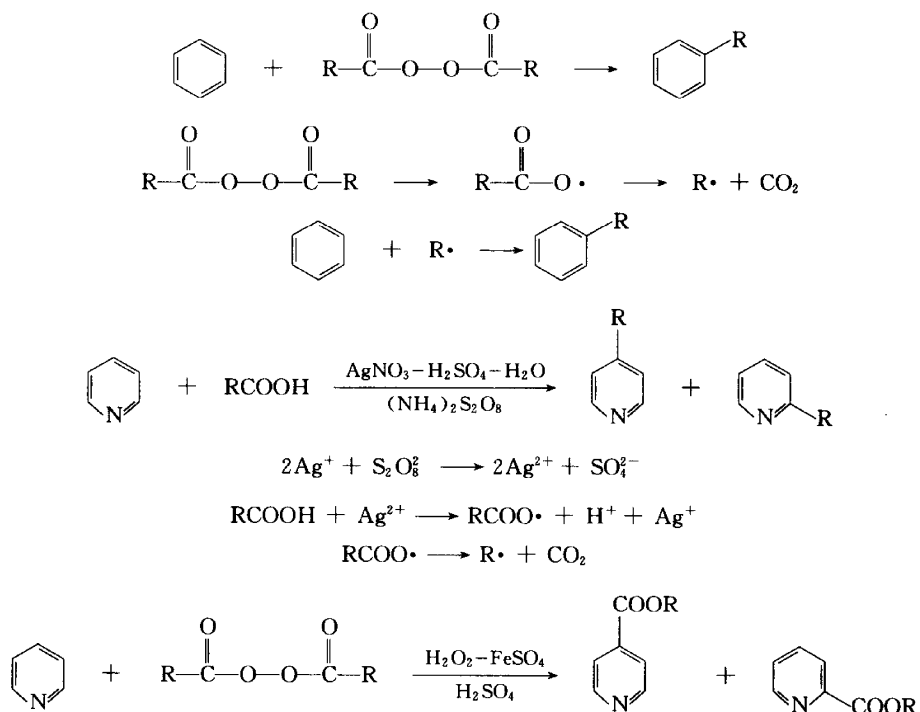
多卤代甲烷与烯烃的加成反应，一般卤素不能少于三个，活性次序如下：



$$CBr_4 > CBrCl_3 > CCl_4 > CH_2Cl_2$$

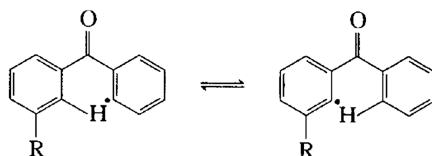
14.2.5　过氧化物引发的芳香烃的取代反应

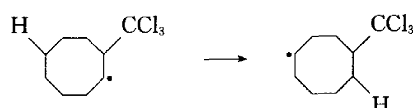
在热、光或引发剂的作用下，过氧化物发生分解反应产生自由基，再与苯环进行自由基取代反应。例如：



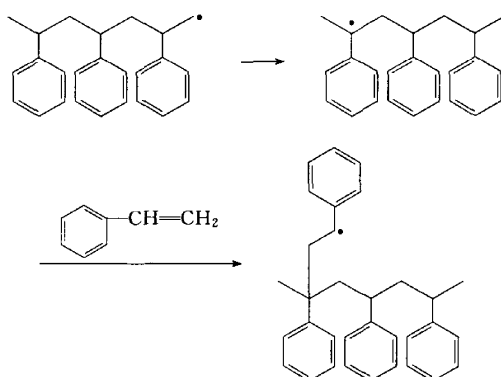
14.2.6　芳香自由基的[1,5]和[1,6]迁移反应

自由基不易发生[1,2]迁移反应，但[1,5]和[1,6]迁移反应的例子很多。例如：



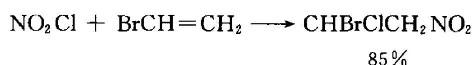


在高分子单体进行线形聚合时，由于[1,5]迁移或[1,6]迁移的存在，会生成不希望产生的支链聚合物。

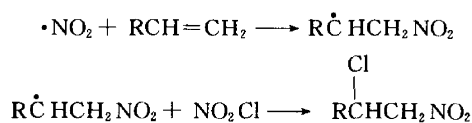


14.2.7 硝基与 α,β-不饱和酸、酯、酮中的双键的自由基加成反应

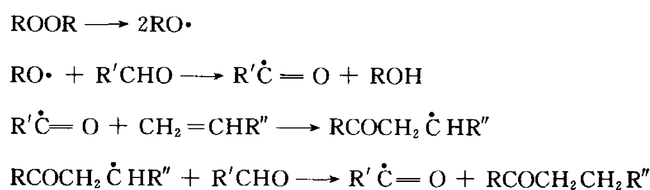
硝基自由基与 α,β-不饱和酸、酯、酮中的双键进行自由基加成所得产物的产率较高，有一定合成价值。例如：



其反应机理为



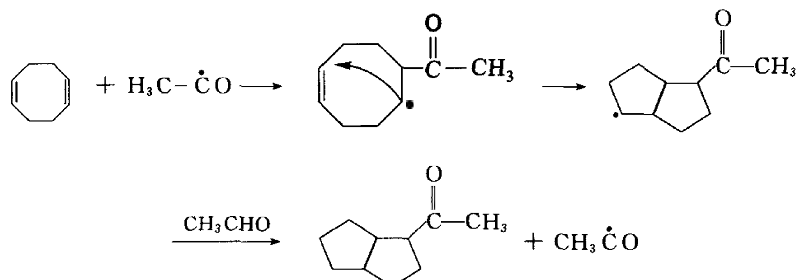
醛基中 C—H 键解离能与 H—Br 键解离能近似，也能与烯烃加成。



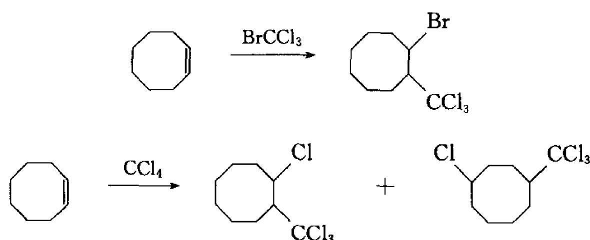
14.2.8 分子内加成反应

在过氧化苯甲酰存在下，1,4-环辛二烯与乙醛反应时，发生了不饱和自由基跨环反应，得到

一个环酮，形成过程中有分子内加成作用。

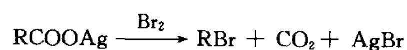


环辛烯与溴代三氯甲烷以完全正常的方式加成，但与四氯化碳反应时由于发生自由基的[1，5]迁移而生成两种产物。

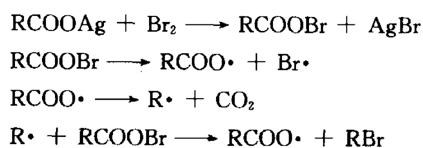


14.2.9　Hunsdiecker 反应

羧酸的脱羧溴化反应称为 Hunsdiecker 反应。

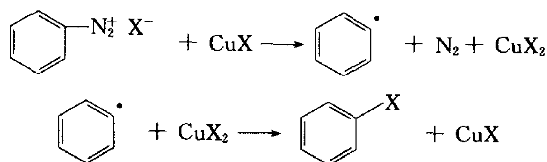


其反应机理为

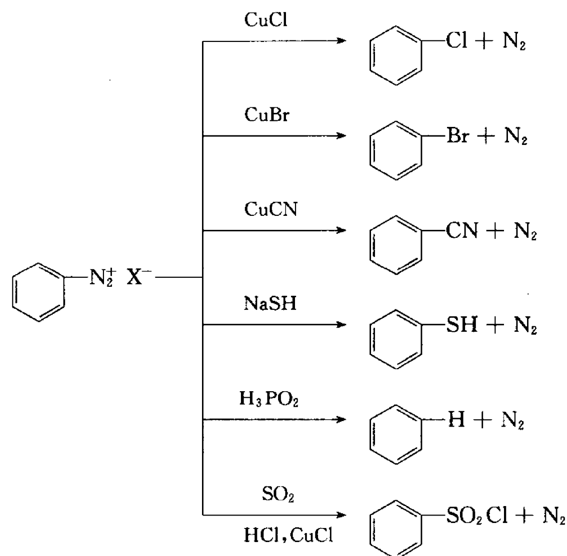


14.2.10　重氮盐放氮的反应

该反应的反应机理如下：



常见的反应有：

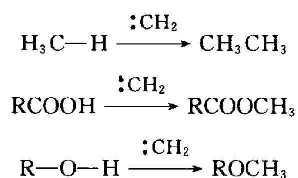


14.3 卡宾和乃春的反应

14.3.1 卡宾的反应

1. 插入反应

卡宾是相当活泼的中间体，可对碳-氢键、碳-氧键进行插入反应。例如：



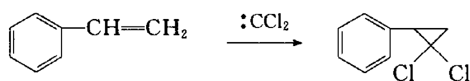
$$H_3C—H \xrightarrow{:CH_2} CH_3CH_3$$

$$RCOOH \xrightarrow{:CH_2} RCOOCH_3$$

$$R—O—H \xrightarrow{:CH_2} ROCH_3$$

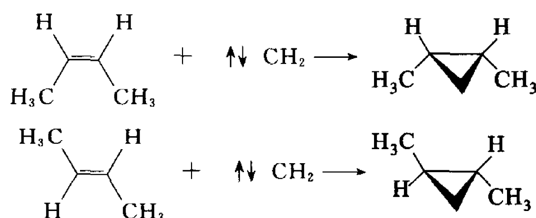
2. 加成反应

早在 1954 年，Hofmann 等人发现，二卤卡宾可以高产率的与烯烃加成，形成环丙烷衍生物：

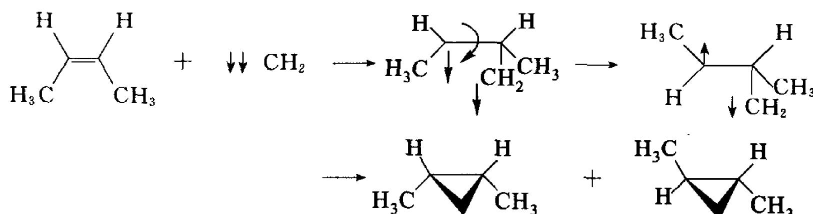


单线态卡宾与顺-2-丁烯反应，得到顺式二甲基环丙烷，与反-2-丁烯反应，得到反式二甲

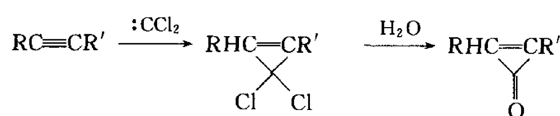
基环丙烷，属同向加成的立体专一性反应。



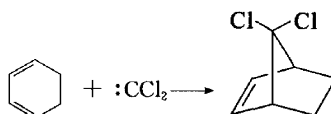
三线态卡宾与顺-2-丁烯反应，得到顺式二甲基环丙烷和反式二甲基环丙烷，由于电子的旋转方向相同，不能成键，需转成反向才能成键。由于绕单键旋转比成键快得多，且三线态中混有少量单线态，所以得到的是顺反式混合物。



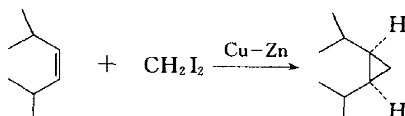
卡宾也可与三键进行加成反应：



卡宾可以进行类似于[2+4]的 Diels-Alder 反应：



如使用 Simmons-Smith 试剂，则得到的是立体专一性产物，似乎经过了单线态历程。



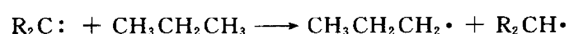
3. 偶联反应

卡宾可以发生自偶联反应，生成相应的烯烃。



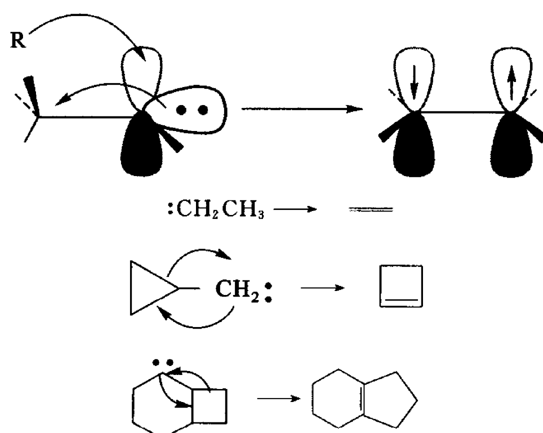
4. 再分配反应

卡宾与烷烃反应，可以产生两个新的自由基。

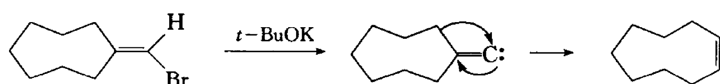


5. 重排反应

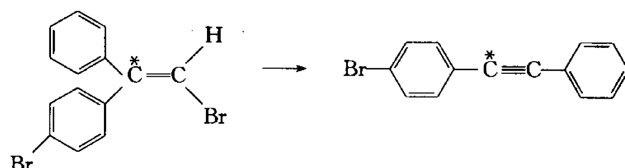
(1) [1,2]氢迁移重排　卡宾极易发生[1,2]氢迁移反应，生成烯烃；如果是张力环，主要发生烷基迁移的扩环反应。这种重排是烷基或氢原子带一对电子移到单线态的空轨道，而卡宾中的孤对电子之一移到邻近碳原子上形成双键。



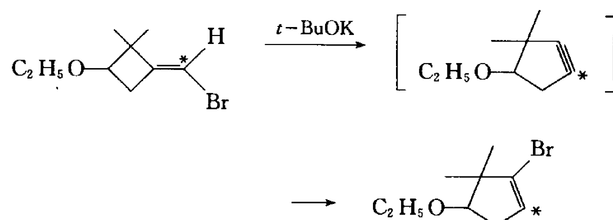
卤代乙烯形成炔烃的反应可看成是卡宾的烷基迁移反应，先脱去 HX，形成卡宾，而后与卤素处于反位的烷基或环残基带一对电子移到单线态的空轨道，而卡宾中的孤对电子之一移到邻近碳原子上形成三键。



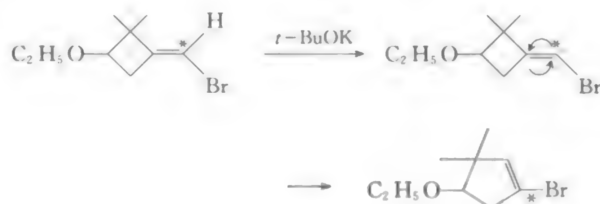
利用碳-14 同位素已证明是卤素相对位置的烷基发生迁移。



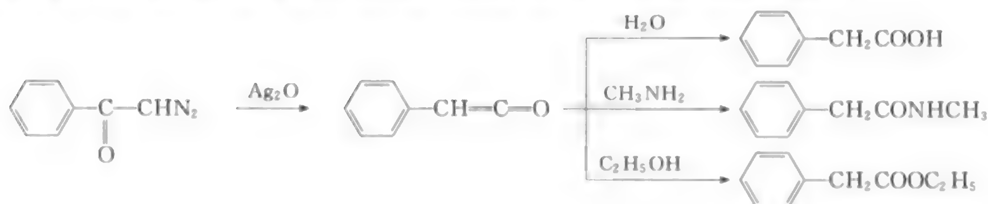
当形成的环炔小于 8 个碳原子时，由于张力过大，卤素再进攻炔烃碳迁移的位置，形成乙烯型卤化合物(相当于 Br 和 R 反位互换)，即所谓“双迁移”反应。



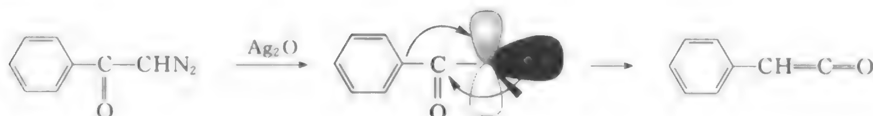
如果只是烷基迁移，称为"单迁移"反应。单迁移反应是与 Br 同向的烷基迁移，该反应也许是协同的负离子历程。



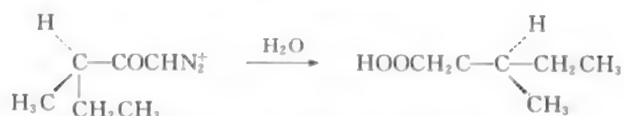
(2) Wolff 重排 α-重氮甲酮受到光照、加热或与银盐在室温下反应，失去氮气重排成烯酮的反应称为 Wolff 重排。烯酮与水、胺、醇类反应，生成相应的酸、酰胺或酯。



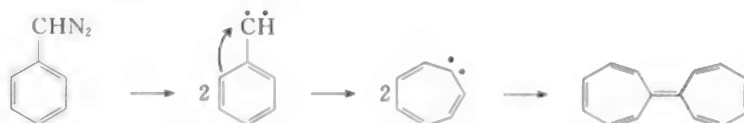
其反应历程如下：



被迁移基团如果是手性的，迁移后其构型保持不变。



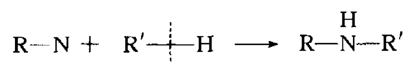
(3) 芳基卡宾的重排 芳基卡宾可进行非常复杂的重排，有关报道说，苯基重氮甲烷可产生双环庚三烯亚烯。反应历程如下：



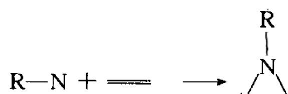
14.3.2 乃春的反应

乃春的反应与卡宾相近，简介如下：

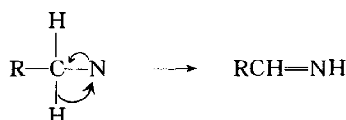
1. 插入反应



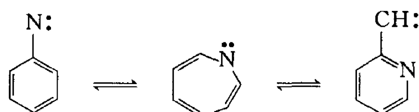
2. 加成反应



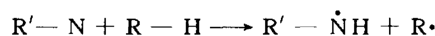
3. 重排反应



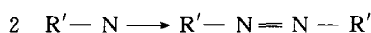
芳香乃春也可以发生类似芳香卡宾的重排。



4. 取代反应

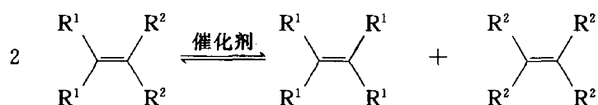


5. 偶联反应

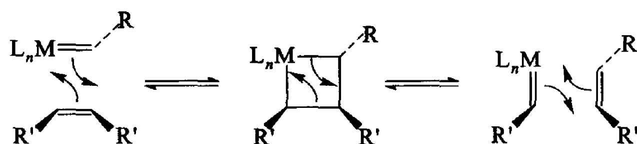


14.4 Metathesis 反应

2005 年诺贝尔化学奖授予法国科学家 Yves Chauvin 及两名美国科学家 Richard R Schrock 和 Robert H Grubbs，以表彰他们在烯烃换位合成反应中作出的贡献。在换位反应中，双原子分子可以在碳原子的作用下断裂，从而使原来烯烃上的取代基改变位置，形成新的烯烃。



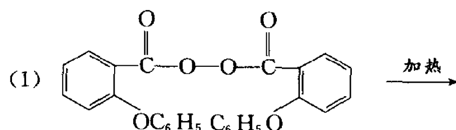
该反应可看成是金属卡宾与烯烃的[2+2]反应，形成四元环再开环，生成交换后的新烯烃。



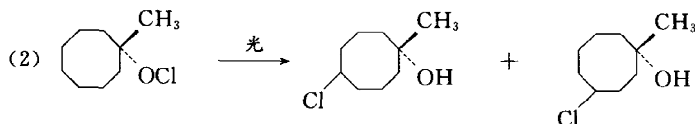
换位合成法的发现，将为化学工业制造出更多新的化学分子提供千载难逢的机会，例如可制造出更多新型药物等。在上述三名科学家的努力下，换位合成法现在变得更加有效，反应步骤比以前简化了，所需要的资源也大大减少，材料浪费也少多了；使用起来也更加简单，只需要在正常温度和压力下就可以完成，对环境的污染也大大降低。换位合成法使人们向着"绿色化学"又迈进了一大步，大大减少了有害废物对人们的危害。

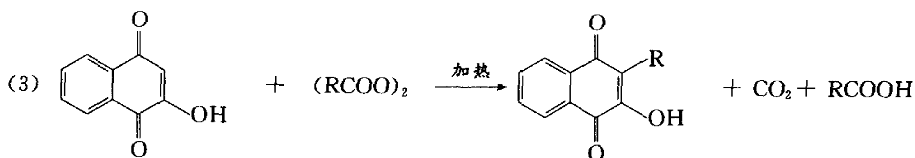
思考题

1. 写出下列反应的历程。

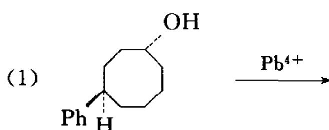
(1) 

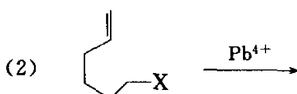
加热 →

(2) 

(3) 

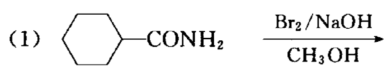
2. 完成下列反应方程式。

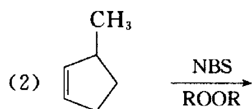
(1) 

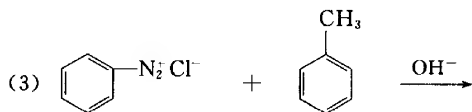
(2) 

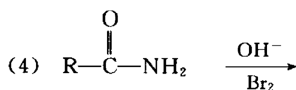
习　题

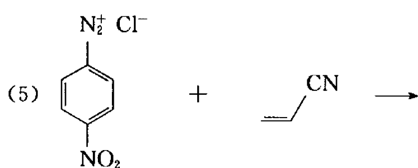
写出下列反应的反应历程。

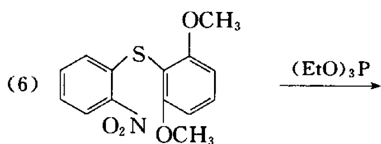


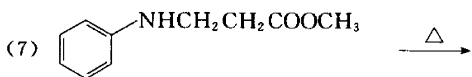


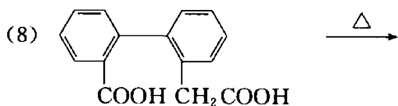








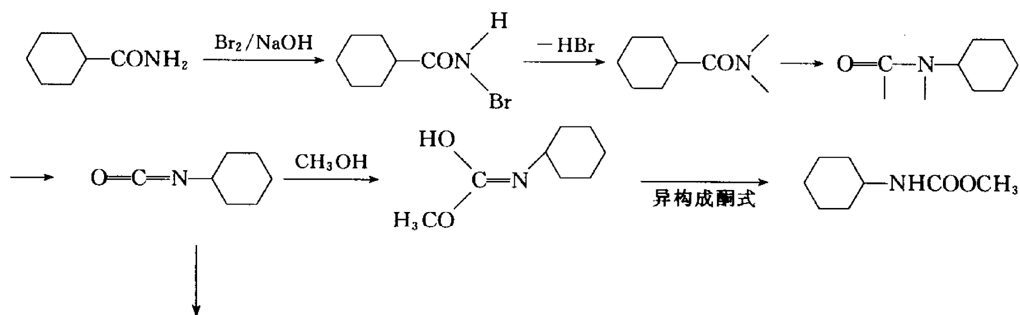


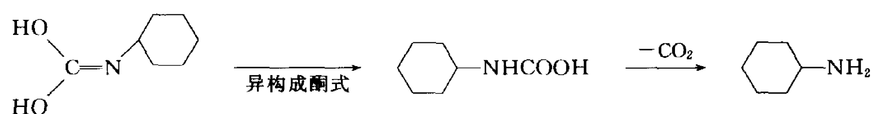


习题参考答案

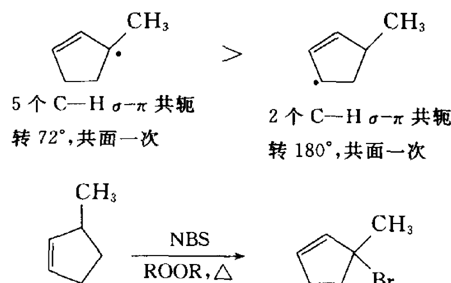
解：

(1) 这是一个 Hofmann 降解反应，当有甲醇时，生成甲酸甲酯酰胺；当有水时，生成甲酸酰胺再分解形成环己胺和二氧化碳。其反应历程如下：

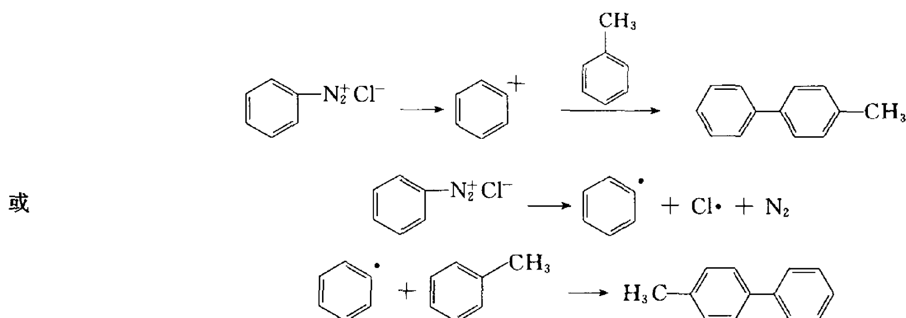




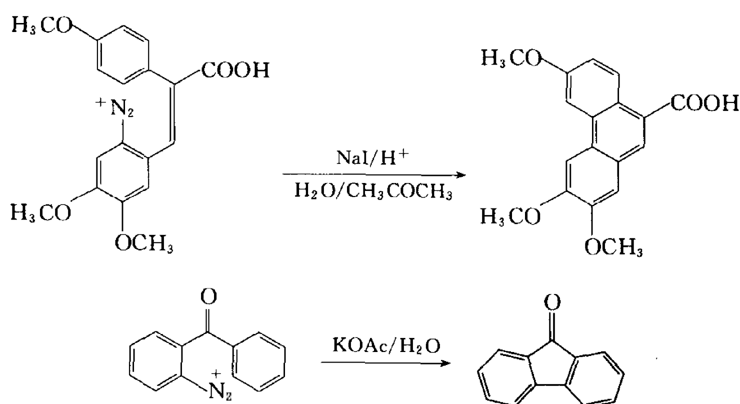
(2) 这是一个烯烃 α-H 的自由基取代反应，取代的位置取决于自由基中间体的稳定性，由于



(3) 在碱性介质中，重氮盐不稳定，分解成苯基正离子或苯基自由基，对甲苯对位进攻形成甲基联苯，这是偶联反应中的一个副反应。

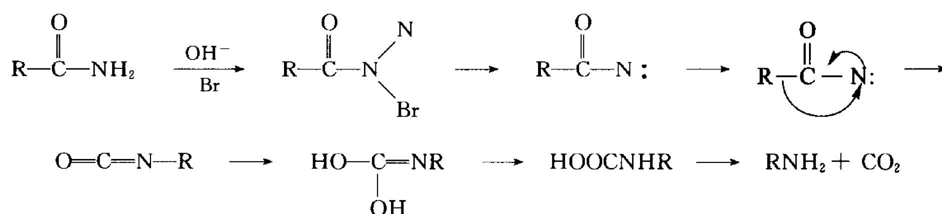


该反应可以在酸或碱介质内完成，在碱介质内发生自由基取代反应或亲电取代反应，在酸介质内发生亲电取代反应。①

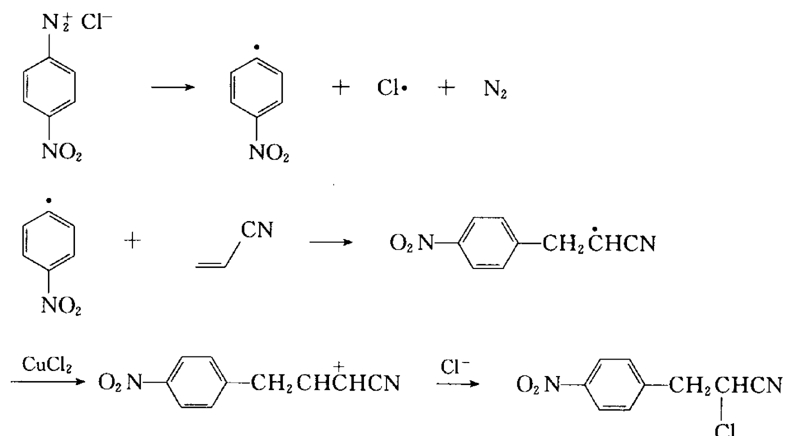


(4) 这是一个 Hofmann 降解反应，其特点是：减少一个碳。手性基团移动时，构型保持不变。

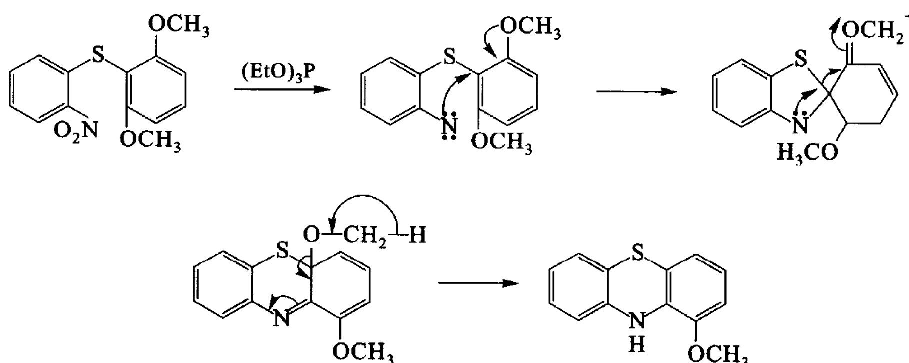
① 参考：黄宪等．有机合成．北京：化学工业出版社，2004：27。



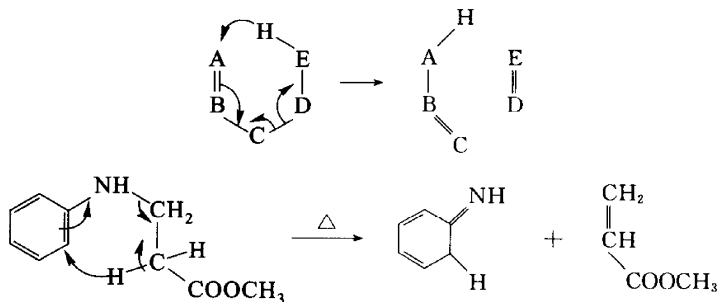
(5) 重氮盐先分解成自由基，向双键上加成后，产生一个自由基中间体，自由基中间体被 $CuCl_2$ 氧化成正离子，而后 Cl^- 向正离子处加成得到产物。

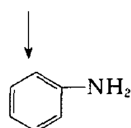


(6) 硝基在亚磷酸三乙酯的作用下，生成乃春，乃春向苯环电子云密度最高的位置亲电加成，接着发生 S 的移位、扩环、消去甲醛得到目标物。

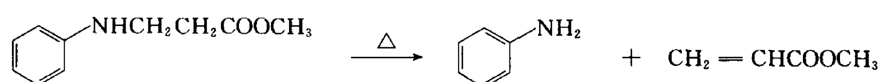


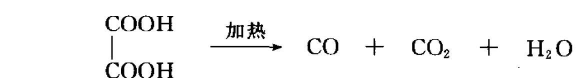
(7) 此反应类似于 Mclafferty 重排反应，只要 AB 有双键，在 E 上有 H，均可发生这样的反应：

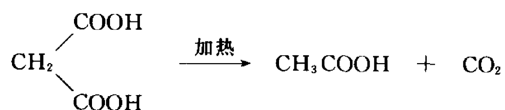


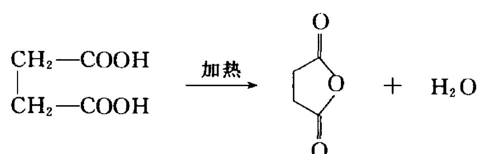


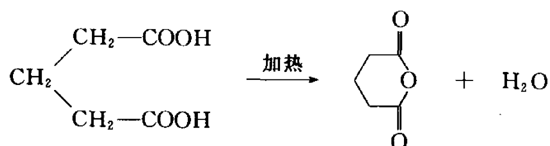
总反应：

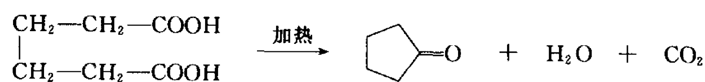


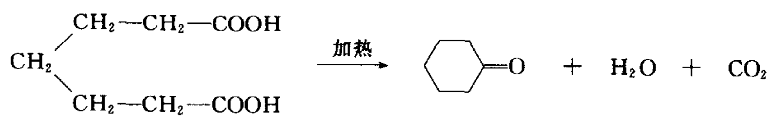
(8) 将  看成在 2,3 和 4,5 位有苯环的二元酸的反应：

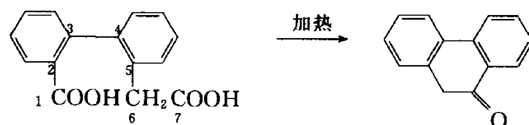










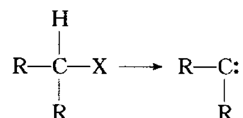


第15章　消除反应

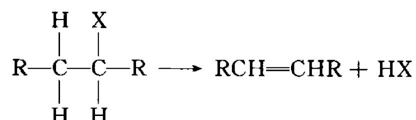
15.1　消除反应的分类

消除反应通常是指从分子中除去小分子（如 H_2O、NH_3、CH_3COOH 等）生成不饱和化合物或环状化合物的反应。消除反应可分成不同的类型。

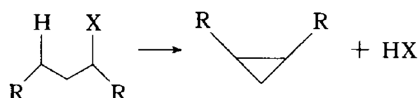
（1）α-消除反应（或1,1-消除）反应



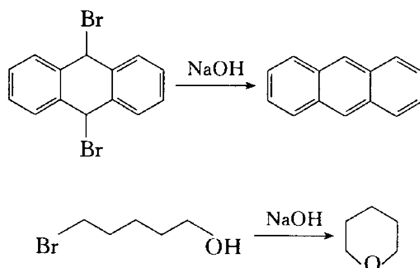
（2）β-消除（或1,2-消除）反应



（3）γ-消除（或1,3-消除）反应



上面这种除去两个原子生成环状化合物的过程叫1,3-消除反应，也叫γ-消除反应。另外，也可以从相隔更远的两原子上各除去一个原子或基团，分别称为1,4-消除和1,5-消除反应等等。这些消除反应也可以看作是分子内的取代反应。



15.2 消除反应的历程

本节将要讨论的和以后讨论的消除反应，除特别注明者外，通常是指β-消除反应。这种消除反应大多发生在溶液中，发生在气相中的叫热解消除反应，将在后面讨论。

15.2.1 E1 历程

E1 历程与 S_N1 历程相近，先失去离去基团(L)生成碳正离子，然后失去β-氢，反应分两步进行，这种历程叫 E1 历程，见图 15-1。

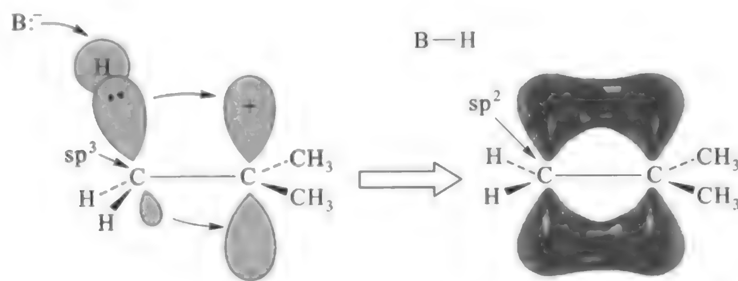
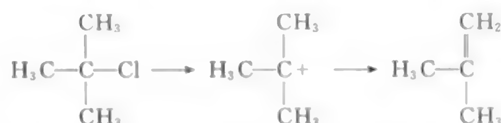


图 15-1 E1 历程示意图

一般来说，生成碳正离子的一步是决定反应速率关键的一步，动力学上表现为一级反应。其反应速率仅与反应物的浓度有关，故称单分子消除反应，用 E1 表示。

(1) 一般的讲，易于解离为碳正离子的化合物，消除反应按 E1 历程进行。



(2) E1 反应与 S_N1 反应中间体都是碳正离子，两者为竞争反应。

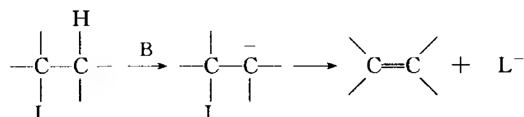
(3) 有利于 E1 反应的因素是：使碳正离子稳定的给电子基团；好的离去基团；电离能力强的高介电常数极性溶剂。

(4) E1 机理的速率决定步骤中，碱不起作用，但对 E1 与 S_N1 的竞争却起着至关重要的作用，较强的碱有利于 E1 反应。

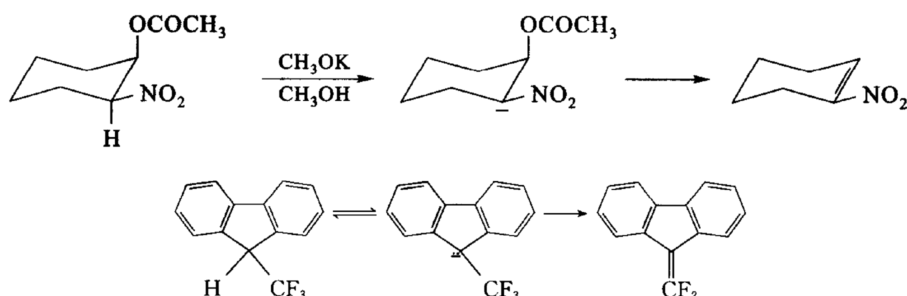
15.2.2 E1cb 历程

E1cb 历程不同于 E1 历程，虽然此历程也分两步进行，但第一步是除去一个β-氢原子生成碳负离子，第二步除去离去基团，由于它是从反应物的共轭碱中除去的，故此历程叫 E1cb 历程，

又因在此历程中形成的活性中间体是一个碳负离子，故也叫碳负离子历程：



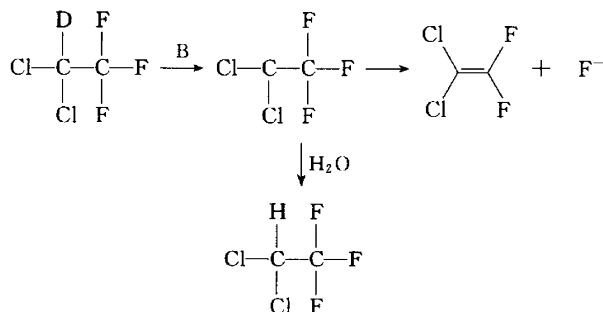
这一反应通常是二级反应。按此历程进行的反应物需具备：① 离去基团不易离去，即 C—L 键不易断裂。② 至少有一个酸性 β-氢原子。例如，乙酸-2-硝基环己酯与 CH_3OK 的 CH_3OH 溶液作用，经 E1cb 历程消除 CH_3COOH 得到 1-硝基环己烯；9-三氟甲基芴得到 9-二氟亚甲基芴。



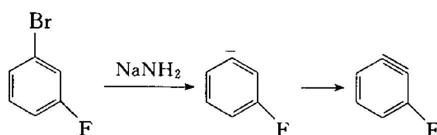
从结构来看，此反应物经 E1cb 历程进行的有利因素是，在 β-碳原子上有一个强吸电子的硝基，使 β-氢原子有较大的酸性，生成碳负离子后，由于硝基的吸电子作用，使碳负离子得到稳定。

反应按 E1cb 历程的某些证据如下：

通过反应物和碱之间的同位素交换，可用来证明反应是否经过 E1cb 历程。例如，含有重氢(D)的 2,2,2-三氟-1,1-二氯乙烷在碱的水溶液中消除 DF，当反应约进行一半左右分出反应物进行测定，若反应物中含有氢时，既发生了 D 与 H 的交换，表明反应按 E1cb 历程进行。



苯炔的生成可看成是 E1cb 历程的证据。例如：



15.2.3　E2 历程

在双分子消除反应中，亲核试剂从反应物夺取一个氢，与此同时，反应物的离去基团带其一对键合电子离开反应物，它们是逐渐进行的，经过一个过渡态，最后旧键完全断裂，新键完全生成（反式或顺式消除），形成烯烃，见图 15－2。

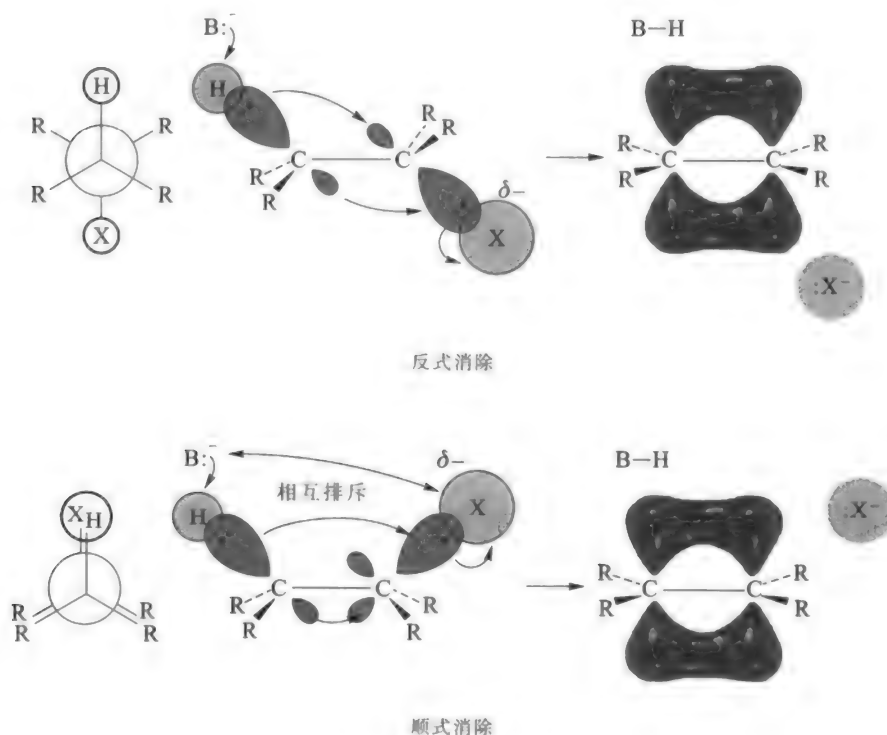


图 15－2　E2 历程示意图

在 E2 历程中，亲核试剂参与了过渡态的形成，所以反应速率与反应物和亲核试剂有关系，是典型的二级反应。只不过 S_N2 反应是亲核试剂进攻碳原子，而 E2 反应则是进攻 β 位的氢，故它们经常伴随发生。

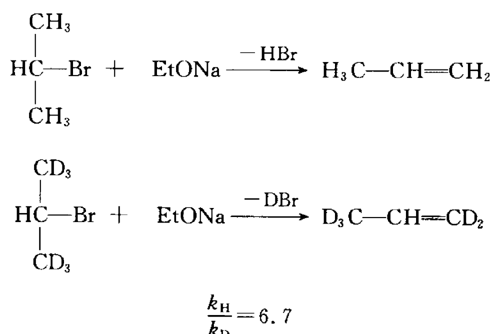
与 S_N2 反应相似，进行 E2 反应的反应物，其离去基团可以是鎓型离子或其他吸电子基，如 $^+NR_3$、$^+SR_2$、$^+OH_2$、X、SO_2R、OCOR、NO_2、CN，亲核试剂是中性或带电荷的碱，如 H_2O、NR_3、OR^-、HO^-、CN^- 等。

支持 E2 历程的证据是：

（1）动力学测定结果为二级反应。

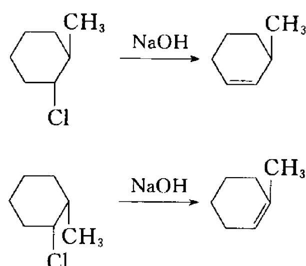
（2）同位素效应　同位素效应可以作为反应是否按 E2 历程进行的证据。因为断裂 C—D 键比断裂相同的 C—H 键要慢，如果 C—H 键断裂是反应的速率控制步骤，那么氘取代化合物进

行相同反应时其速率是较慢的。一个典型的例子是 2-溴丙烷消除 HBr 与其六氘类似物消除 DBr 的速率之比,已经观察到同位素效应是 6.7。它提供了在速率控制步骤中包括 C—H 键断裂的强有力的支持。



$$\frac{k_H}{k_D}=6.7$$

(3) 立体化学证明 反-2-氯甲基环己烷脱氯化氢的速率比顺-2-氯甲基环己烷脱氯化氢的速率快 100 倍,反-2-氯甲基环己烷脱氯化氢符合反 Saytzeff 规则,而顺-2-氯甲基环己烷脱氯化氢符合 Saytzeff 规则。



实际上,E1、E2 和 E1cb 是 β-消除反应中的三种理想化状态,在离子型消除反应中,按 E2 消除较多,但也伴随着 E1 和 E1cb。实际上 E1 通过 E2 到 E1cb 可能是一个连续变化过程,称为 E2 可变过渡态理论,如图 15-3 所示。

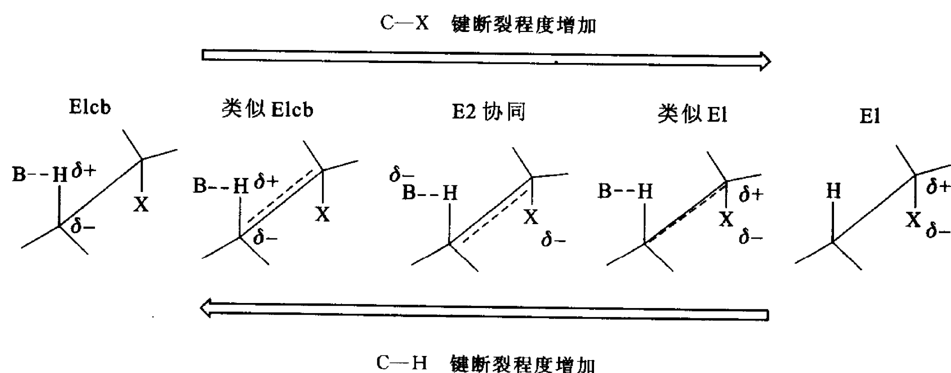


图 15-3 E2 可变过渡态理论示意图

15.3 消除反应的取向

15.3.1 Saytzeff 规则

E1 反应中，决定消除反应的方向主要是生成的烯类的稳定性，在此情况下遵从 Saytzeff 定则，形成在不饱和碳原子上有烃基最多的烯烃。例如：

$$H_3C-CH(CH_3)-CHCl-CH_3 \xrightarrow{NaOH} (H_3C)_2C=CH(CH_3) + H_3C-CH(CH_3)-CH=CH_2$$

主产物　　副产物

15.3.2 Hofmann 规则

季铵盐和锍盐在碱性介质中，主要生成取代基较少的烯烃。例如：

$$H_3C-\overset{+}{N}(C_6H_5)(CH_2CH_3)-CH_2CH_2CH_3\ OH^- \longrightarrow H_3C-N(C_6H_5)-CH_2CH_2CH_3 + H_2C=CH_2$$

15.3.3 反 Saytzeff 规则和 Hofmann 规则

1. 生成共轭体系

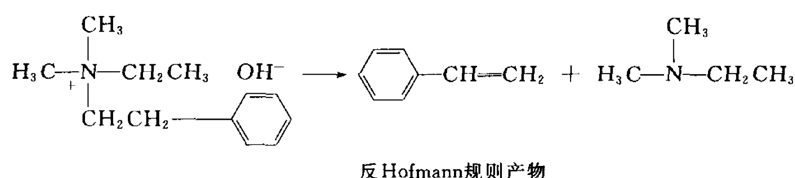
当消除反应发生后，又可能产生共轭体系时，有时会生成反 Saytzeff 规则和反 Hofmann 规则的产物。例如：

$$C_6H_5-CH_2-CHCl-CH(CH_3)_2 \longrightarrow C_6H_5-CH=CH-CH(CH_3)_2 + C_6H_5-CH_2-CH=C(CH_3)_2$$

主要产物 反Saytzeff产物　　次要产物 Saytzeff产物

$$(\text{环己烯-1-基})-CH_2-CHCl-CH(CH_3)_2 \longrightarrow (\text{环己烯-1-基})-CH=CH-CH(CH_3)_2 + (\text{环己烯-1-基})-CH_2-CH=C(CH_3)_2$$

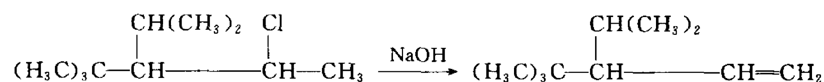
主要产物 反Saytzeff产物　　次要产物 Saytzeff产物



反 Hofmann规则产物

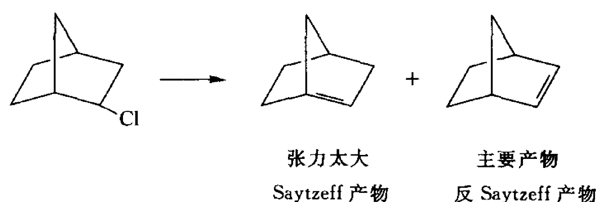
2. 空间位阻的影响

由于空间位阻的影响，有时生成空间位阻小的烯烃。例如：



3. 结构的影响

由于结构的原因生成反 Saytzeff 规则产物。例如：



张力太大 Saytzeff 产物　　主要产物 反 Saytzeff 产物

4. 环上消除(见后)

15.4 影响消除反应的因素及消除反应与取代反应的竞争

消除反应究竟按何种历程进行及其过渡态属于哪种类型与多种因素有关。一般来说，反应物的结构、碱的强弱、离去基团的性质、溶剂、温度等为主要影响因素。此外，亲核试剂常可视为碱，碱具有亲核性。因此同一亲核试剂或碱常引起消除反应与亲核取代反应间的相互竞争。试剂进攻 α-碳原子时发生的是取代反应，进攻 β-氢原子时则引起消除反应。

研究影响消除反应和取代反应的各种因素在合成上是有实际意义的，利用这些影响因素能更有效地控制产物的取向和比例。

15.4.1 反应物结构的影响

1. 对反应活性的影响

无论是 E1 还是 E2 消除反应，当 α-或 β-碳原子上连有芳基、烯基或者羰基时，都将使反应

速率增加。β-碳原子上有 Br、Cl、Ts、NO_2、CN、SR 等吸电子的原子或原子团时，使 E2 反应速率增加，当其位于 α 位时影响较小。反应物中的 α-碳原子上连有烷基及芳基时能使形成的碳正离子中间体稳定，反应将倾向于按 E1 历程进行。

2. 对历程的影响

α-烷基及 α-芳基增加 E1 消除的量，β-烷基亦使历程向 E1 历程转变，β-烷基减低了 β-氢原子的酸性；位于 β 位的所有吸电子的原子和基团均使历程向 E1cb 转变。

3. 对消除反应和取代反应比例的影响

在一级反应和二级反应条件下，α-碳原子增加分支，则消除比例增加，但取代产物仍占优势，增加 β-碳原子的分支，亦增加 E2 消除的比例。

15.4.2 碱的影响

在 E1 历程中，一般不需要加碱，此时溶剂起着碱的作用。当加入额外的碱时，反应历程将由 E1 历程向 E2 历程转变。增加碱的浓度或使用更强的碱则使反应向 E1—E2—E1cb 历程转变。正常的 E2 反应可用下列碱来完成：H^-、NR_3、OH^-、CH_3COO^-、RO^-、ArO^-、NH_2^-、I^-、CN^-、$LiAlH_4$、NaH 等。在有机合成中常用的碱为 OH^-，用它们的共轭酸 H_2O、ROH、NH_3 作溶剂。

碱对 S_N1 和 E1 的反应速率没有影响，但碱的性质不同程度地影响着 S_N2 和 E2 的竞争和产物相对量。强碱有利于 E2，在非质子化溶剂中，高浓度的强碱对双分子历程有利，并且对 E2 比 S_N2 更为有利。在质子化溶剂中，用低浓度的碱或完全不用碱，对单分子历程有利，并且对 S_N1 比对 E1 历程更有利。弱碱有利于取代反应，但如在极性非质子溶剂中反应，消除反应可占优势。

碱性和亲核性是相关而又容易混淆的概念。碱性系指对质子的反应活性。在 E2 反应中，是指夺取 β-H 的能力。亲核性是指对缺电子的反应活性，在 S_N2 反应中是指进攻 α-碳原子的能力。试剂的碱性与亲核性通常不是严格平行的关系。一般认为，强碱也具有较强的亲核性能，如伯卤代烷与 $NaOH/H_2O$ 反应，取代反应和消除反应同时发生。弱碱难于进攻 β-H，但对 α-碳原子的进攻能力不一定差。例如，I^- 和 CH_3COO^- 虽为弱碱，但亲核性能较强，主要发生 S_N2 反应。在 OH^-、$C_6H_5O^-$、CH_3COO^-、Br^- 等系列试剂中，E2 反应所占比例依次降低，而 S_N2 反应所占比例依次上升，这是因为碱性与亲核性的关系不平行所致。以卤代烷制备烯烃时，需要采用高浓度的强碱，或用选择性强、体积大的碱；而用卤代烷制备醇等取代产物时，则需要弱碱以减少烯烃的形成。

15.4.3 离去基团的影响

较好的离去基团有利于离子化作用对 E1 反应历程有利，也有利于 E2 历程。较差的离去基团或带正电荷的离去基团使反应按 E1cb 历程进行，因为强的吸电子基使 β-H 的酸性增加，有利于 E1cb 反应历程。消除反应涉及的离去基团虽然较多，但为了达到制备目的，常用的离去基团有：H_2O(E1)，X(Cl、Br、I)，OTs，$^+NR_3$(E2)等。

对于单分子反应来说，离去基团与 E1 和 S_N1 间的竞争无关。然而在形成的离子对中，已经发现离去基团对产物的去向是有影响的。在双分子反应中，离去基团对消除反应与取代反应的竞争有较大影响。好的离去基团有利于取代反应。基团的离去能力一般按 OTs、I、Br、Cl、$^+SR_2$、$^+NR_3$ 的顺序递降，因而在消除反应与取代反应的竞争中消除产率按此顺序增高。但卤素离去基团的影响不是很大，其比率增加程度较小。离去基团为 OTs(对甲基苯磺酸酯)时，取代反应产物往往较多。例如，$n-C_{18}H_{37}OTs$ 用叔丁醇钾处理，99%为取代产物，而 $n-C_{18}H_{37}Br$ 在同样条件下，85%为消除产物。

带正电荷的离去基团，由于具有强 $-I$ 效应，β-H 酸性增强，易被碱进攻而增加消除产物比例，与之竞争的取代反应较难发生。如含有 β-H 的季铵碱在醇钠或加热条件下几乎完全得到消除产物。

15.4.4 溶剂的影响

对任何反应来说，较大的极性环境能够增加具有离子中间体历程的反应速率，因此极性溶剂和溶剂的离子化强度增加时，有利于按单分子反应 E1 历程进行，而不利于双分子反应 E2 历程。

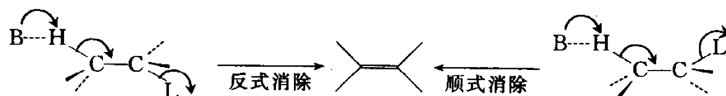
对于消除反应与取代反应的竞争来说，增加溶剂的极性有利于 S_N2 反应，不利于 E2 反应，故可用 KOH 的醇溶液与卤代烃反应来制备烯烃(消化反应)。E2 比 S_N2 过渡态涉及的基团多，电荷更分散，增加溶剂的极性会使 E2 过渡态能量升高，不利于 E2 反应。在单分子反应中，S_N1 和 E1 历程中的第一步都是 C—X 键的异裂，都要经历带有电荷的过渡态。提高溶剂的极性，S_N1 和 E1 的反应速率将减慢。但由于 E1 反应的过渡态中电荷分散程度更大些，因此，β-消除反应的减慢程度比取代反应更大些，总的结果是提高溶剂极性时，所生成烯烃量减少。

15.4.5 温度的影响

消除反应活化过程需要拉长 C—H 键，通常比取代反应所需活化能大，且活化能越大，温度系数也越大，越容易受温度的影响。无论是 E1 历程还是 E2 历程，升高温度有利于消除反应，要得到烯烃，反应常在较高温度下进行。

15.5 消除反应的立体化学

在发生消除反应时，可根据消除的两个基团的相对空间关系来确定消除反应的立体化学。如下式：H 和 L 可在 C—C 键的两侧或同一侧，分别称为反式消除或顺式消除。



此外，反应产物是以顺式还是反式异构体为主，也是消除反应的立体化学问题。需要注意的

是前面的问题讨论的是反应物中H和L的空间关系，后面的问题讨论的是产物中取代基的空间关系，两者不应混淆。

15.5.1 E2反应的立体化学

E2反应对分子中被消除的两个基团H和L的立体化学要求是处于反式共平面构象。如上面的反应式，随着C—L键和β-C—H键的逐渐拉长断裂，两个分别与L和H成键的碳原子的sp^3轨道逐渐演变成p轨道并且相互重叠形成π键。因此，在E2反应中，所涉及的H—C键和C—L键应该处于同一平面上，H和L在C—C键的两侧，如图15-4所示。

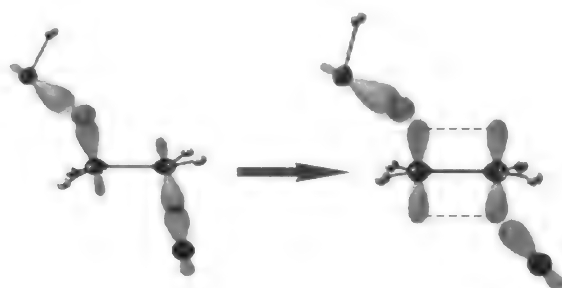
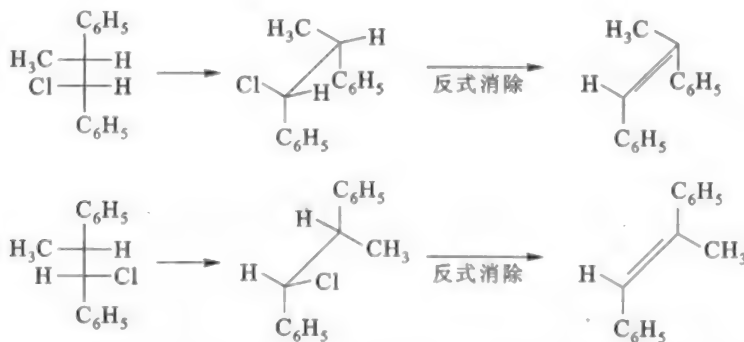


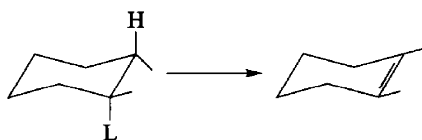
图15-4 E2反应的立体化学

例如，1-氯-1,2-二苯基丙烷按E2历程进行消除反应时，其中一对对映体(*R*,*R*或*S*,*S*)只生成顺-1,2-二苯基丙烯，而另一对对映体(*R*,*S*或*S*,*R*)则生成反-1,2-二苯基丙烯。很明显，反应是立体专一的，是反式消除的结果：

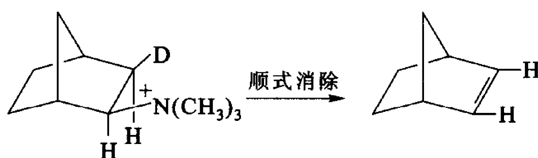


另外，生成顺-1,2-二苯基丙烯的反应速率比生成反-1,2-二苯基丙烯的慢，这是因为空间效应的关系。一般说来，E2历程常为反式消除。对于环状化合物被消除的L和H分别处于直立键位置，这时它们的C—C σ键才能处于同一平面上。整个过程可以保持两个碳原子p轨道的最大重叠，使整个E2协同过程经历能量最低的途径；如果发生顺式消除，邻近的H和L不可能在一

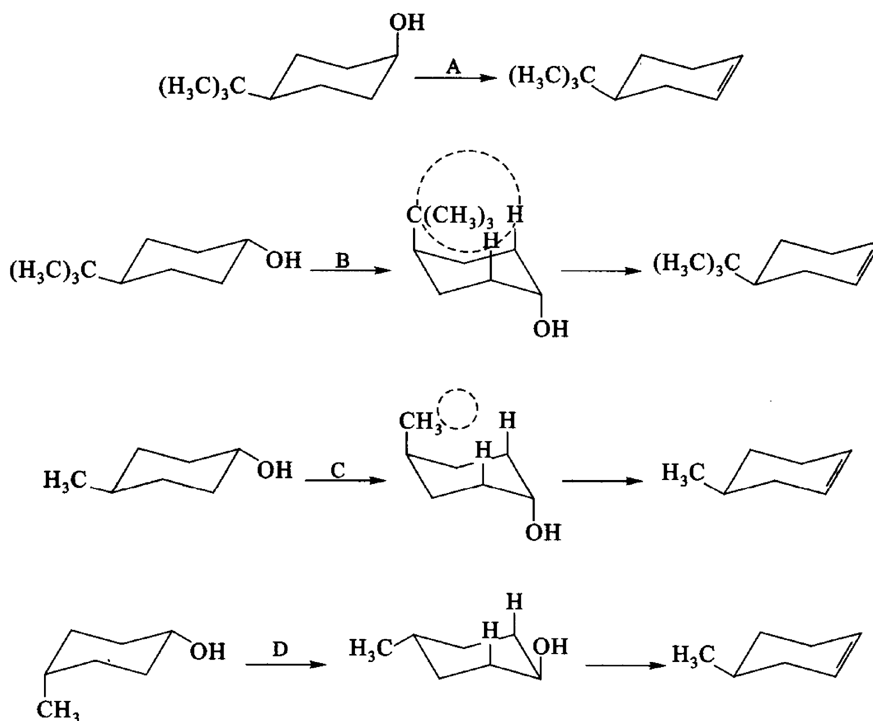
平面中，两个键之中必有一个是平伏的，两个碳原子 p 轨道不能保证有效的重叠，整个过程在反应位能面中能量较高，因而通常难以发生。



E2 反应通过反式消除极为普遍，但在特殊情况下也存在顺式消除。例如，N,N,N－三甲基原莰基铵离子消去 $N(CH_3)_3$ 和处于其顺式的氢。这个环系本身刚性较强不能扭动，不能形成反式消除所需要的构象，它的空间屏蔽阻碍了处于反位的"内式"氢的消去，氘原子标记实验结果表明，该 Hofmann 消除反应是顺式消除：



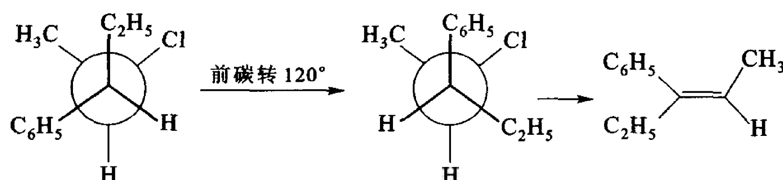
下列反应是环己烷衍生物反式消除反应的例子：



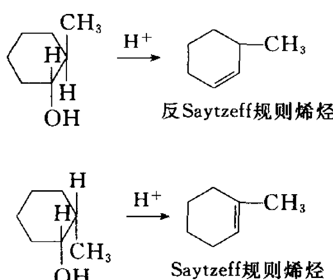
其中反应最快的是 A，化合物 A 的最稳定构象中－OH 在 a 键，不需要翻转即可直接反应，反应速率快。依次是 D、C、B。B 中的叔丁基处于直立键，能量最大。而 D 由直立键变成平伏键，能

量比C小。

如构象式用纽曼投影式表示，注意要将化合物的H和L变成反式：



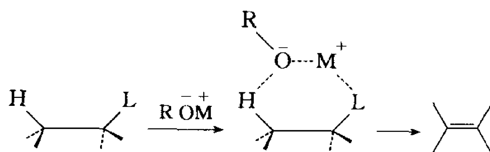
在环上消除，要满足反式消除，有时可能得到反Saytzeff规则的烯烃。



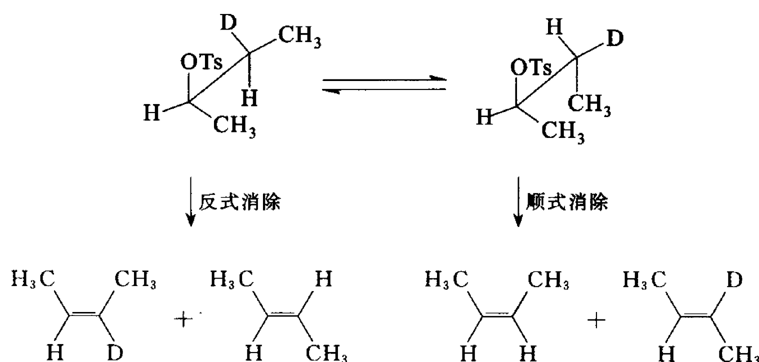
实验证明，消除反应中顺式消除和反式消除的比例与反应物的结构、离去基团、试剂的碱性和体积、溶剂等都有关系。卤化物通常能得到占优势的反式烯类。体积大的基团特别是苯基磺酸酯类得到较高比例的顺式烯烃。正常情况下反式烯烃占优势反映了反式烯烃具有较大的热稳定性。

15.5.2 E1反应的立体化学

在E1反应中，无论β-H与离去基团处于分子的同侧还是异侧，消除反应是否具有立体选择性，则依赖于反应条件。如果生成的平面碳正离子被很好的溶剂化，那么在第二步中β-H转移到溶剂时，无论它与原来的离去基团处于平面的同侧还是异侧，它离去的概率是均等的，即消除没有立体选择性。然而，如果它被消除之前，碳正离子和离去基团已形成了紧密的离子对，同时溶剂(非离子性溶剂中)又不起碱的作用(即溶剂不夺取β-氢原子)，这时发生顺式消除。这是由于离子对的缔合作用有利于顺式消除的六元环状过渡态的形成，如下所示：



例如，赤型对甲苯磺酸酯的消除，顺式消除给出非氘化的顺-2-丁烯和氘代反-2-丁烯，但反式消除将得到氘代顺-2-丁烯和非氘代反-2-丁烯：



若此反应用硝基甲烷作溶剂，由于生成的碳正离子不能被溶剂化，产物几乎全部都是通过顺式消除得到的。然而，在含水乙醇中则得到顺式和反式消除产物的混合物，因为生成的碳正离子已被溶剂(含水乙醇)很好地溶剂化了。

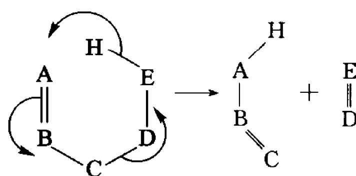
15.6 热消除反应

15.6.1 热消除反应历程

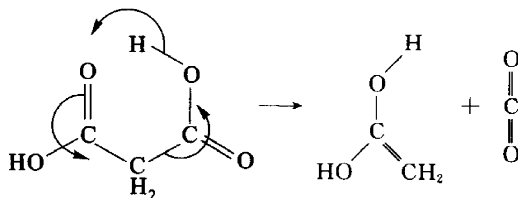
只通过加热完成的消除反应为热消除反应。该类反应为单分子反应，不需要酸碱催化剂。该反应有两种历程——自由基历程和环形过渡态历程。

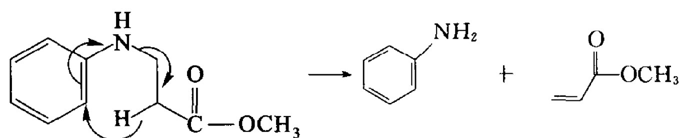
1. 环形过渡态历程

该历程类似于 McLafferty 重排历程，如下所示：

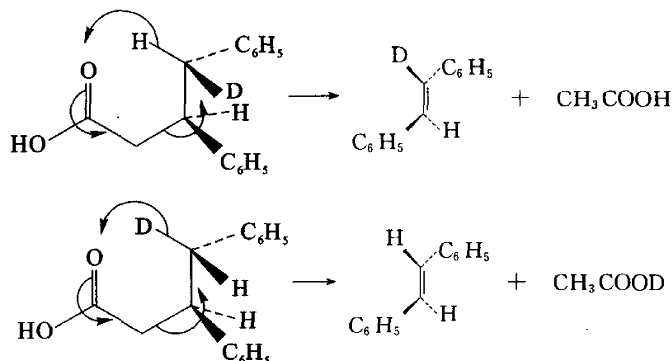


只要 AB 之间有双键，E 上有 H，反应即可发生，形成 BC 之间有双键，ED 之间有双键。如丙二酸分解，*N*-甲氧羰乙基苯胺的热分解反应等。

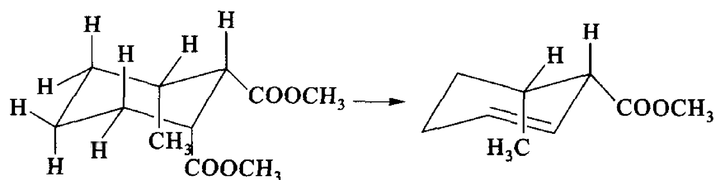




通过下面方程式，说明此反应是通过顺式消除完成的：



在环己烷的衍生物中，若只有一面的 β-H 可利用，则消除反应按此方向进行：

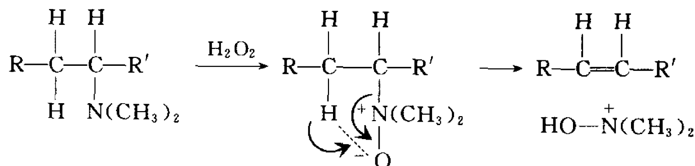


2. 自由基历程(见自由基取代反应一章)

15.6.2 热消除反应举例

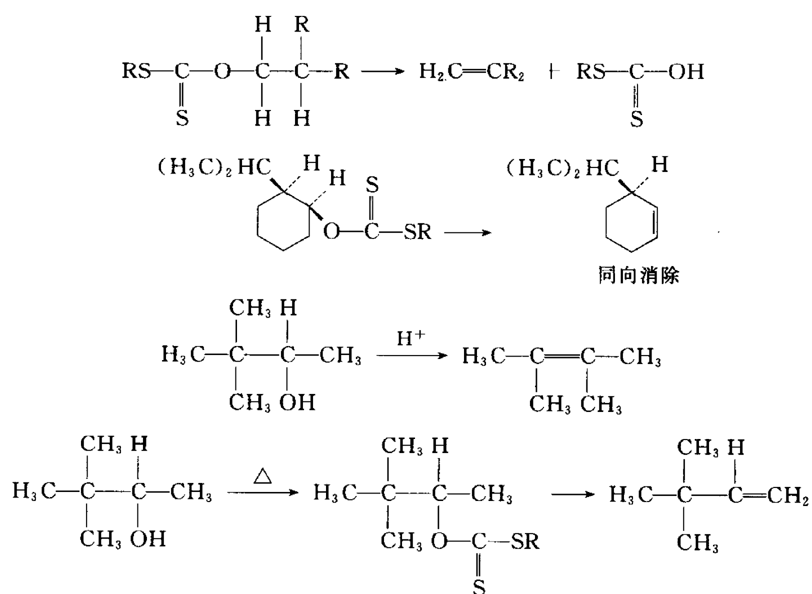
1. Cope 消除反应

叔胺被氧化后，生成氧化叔胺，经过加热生成 Hofmann 烯烃的反应称为 Cope 消除反应。例如：



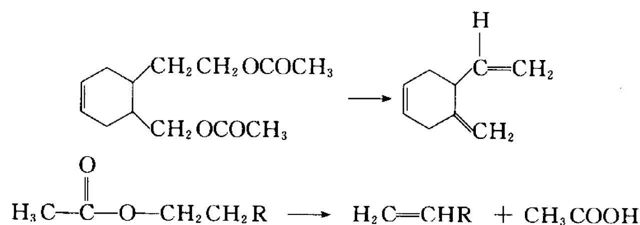
2. Chugaev 消除反应

将醇转化成黄原酸酯后，加热生成烯烃的反应被称为 Chugaev 消除反应。它是由醇制备不发生重排的烯烃的好方法。例如：



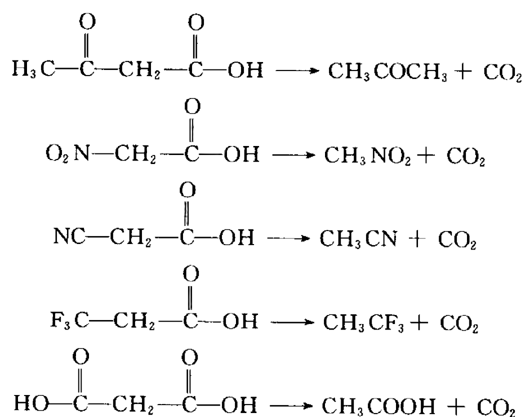
3. 羧酸酯的裂解反应

在较高温度下，羧酸酯发生裂解生成烯烃。反应是顺式消除：



4. 羧酸加热脱羧反应

在α-碳原子上有吸电子基团的羧酸加热可发生脱羧反应，该类反应大多数是经过类似McLafferty重排反应。例如：

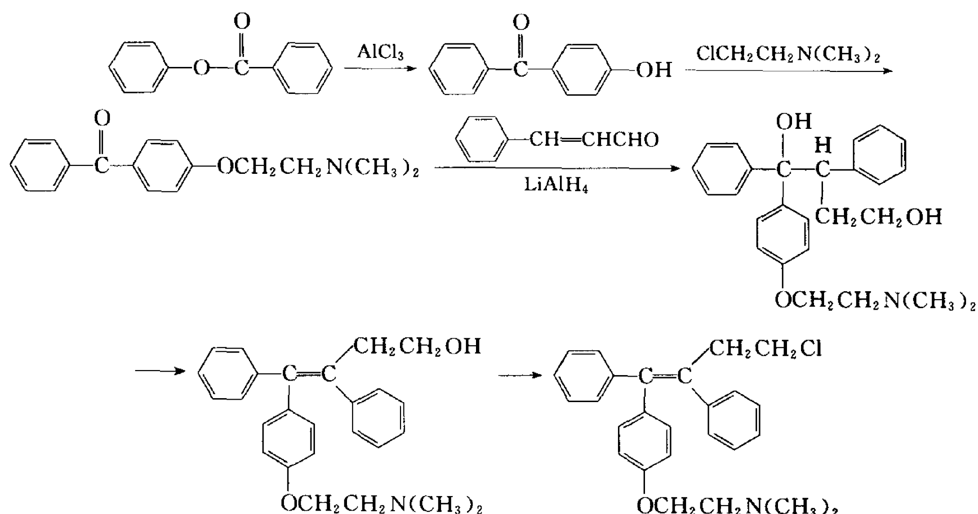


15.7 各种消除反应

15.7.1 简单的消除反应

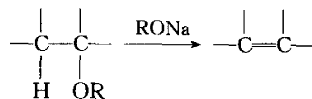
1. 醇脱水反应

在酸性催化剂(H_2SO_4、HX、H_3PO_4、RSO_3H)存在下或非酸性催化剂(HZSM－5、$SnCl_4$、$AlCl_3$)存在下，醇易脱水成烯，同时伴有重排反应发生，一般情况下，叔醇大于仲醇和伯醇。例如，治疗乳腺癌的药物托瑞米酚(toremifene)的合成：

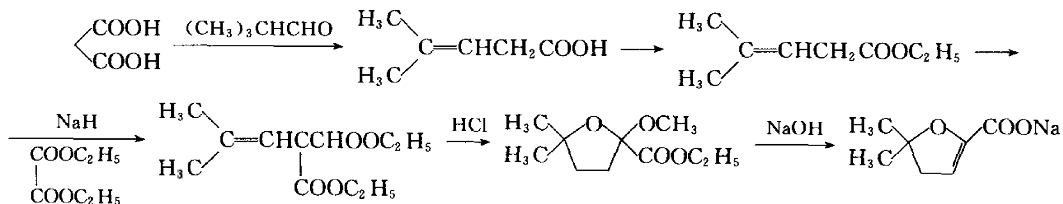


2. 醚脱醇成烯

在强碱作用下，醚脱醇得到烯烃：

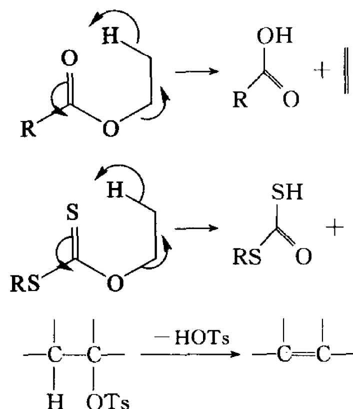


如可使核糖体解聚、抑制癌细胞蛋白生长的抗癌药三尖杉酯碱(harringtonine)中间体的合成：

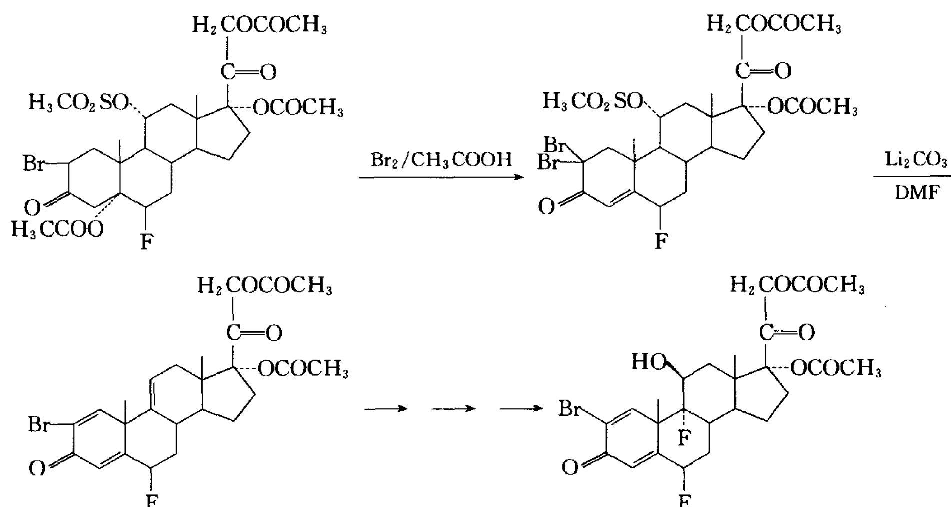


3. 羧酸酯裂解反应

在加热条件下，羧酸酯裂解成烯烃的羧酸。例如：

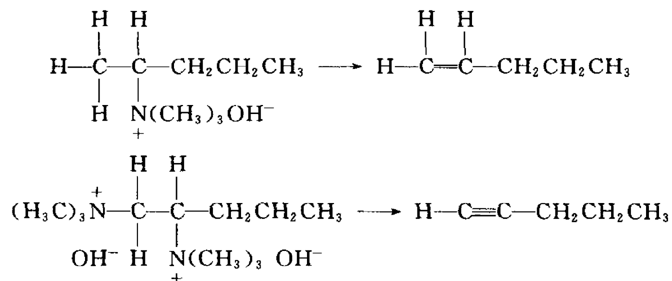


如在制备外用甾体类抗炎药二乙酸卤波尼松(halopredone biacetate)中使用了该类反应：



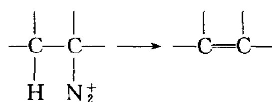
4. Hofmann 消除反应

季铵碱加热可发生 Hofmann 消除反应，生成 Hofmann 烯烃。例如：



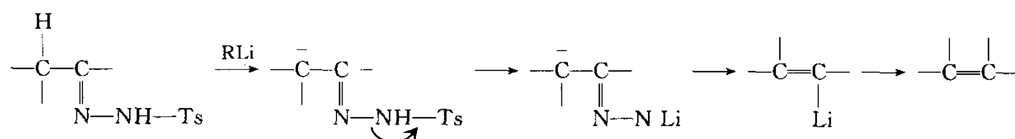
5. 脂肪重氮盐分解

脂肪胺用 HNO_2 处理,放出氮气,可得到烯烃。



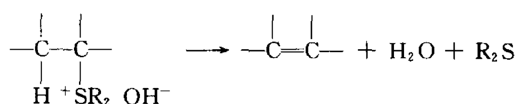
6. 对甲苯磺酰腙分解

用强碱处理对甲苯磺酰腙可得到烯烃。其反应机理如下:

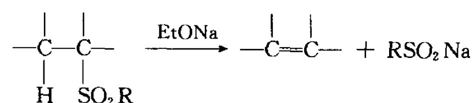


7. 氢氧化锍盐分解

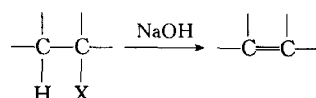
与铵盐相似,将氢氧化锍盐加热,可生成烯烃。



8. 砜分解生成烯烃

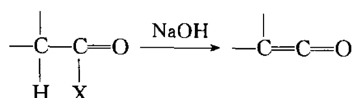


9. 烷基卤化合物脱 HX

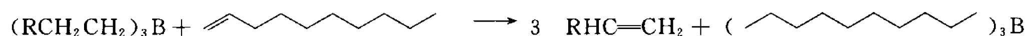


10. 酰卤脱卤化氢

有 α-氢的酰卤在叔胺的作用下,可制得烯酮。这是一个用途广泛的制备烯酮的方法。

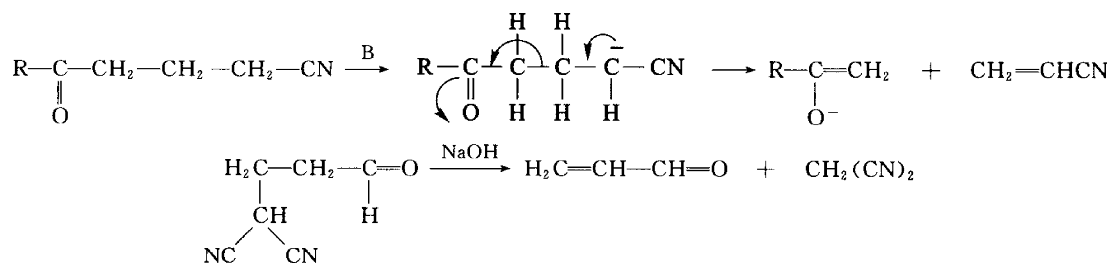


11. 消除硼烷

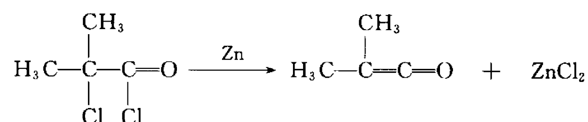


12. Michael 加成的逆反应

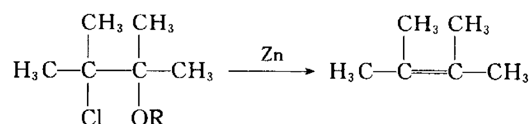
在碱作用下，Michael 加成产物加热可分解成烯烃。例如：



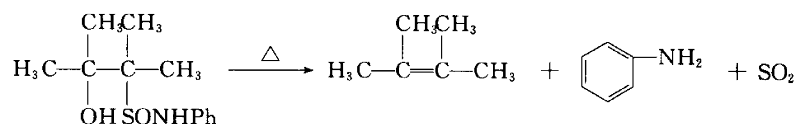
13. 邻二卤化合物脱卤



14. 消除卤素和烷氧基团



15. 羟基磺酰胺热分解

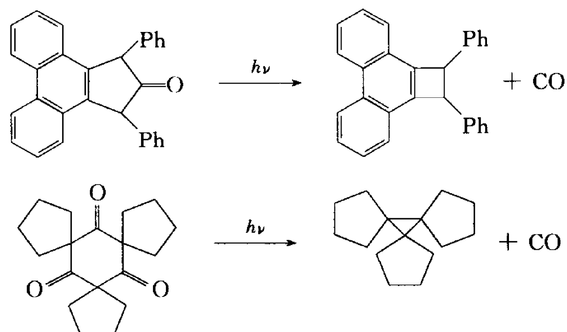


15.7.2 特殊的消除反应

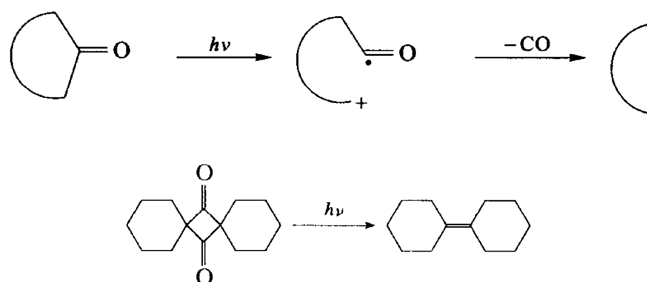
1. 逐出反应

从有机分子中消除稳定的小分子化合物或单质的反应称为逐出反应。

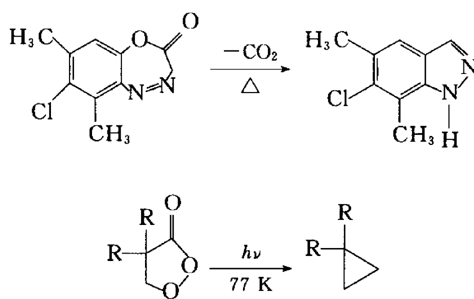
（1）逐出 CO 反应 $h\nu$



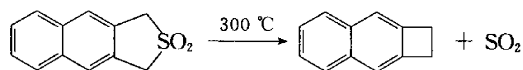
该反应可能经过了一个自由基历程：



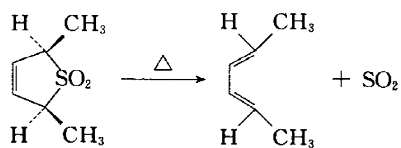
（2）逐出 CO_2 反应

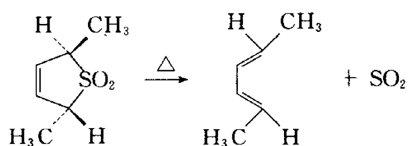


（3）逐出 SO_2 反应

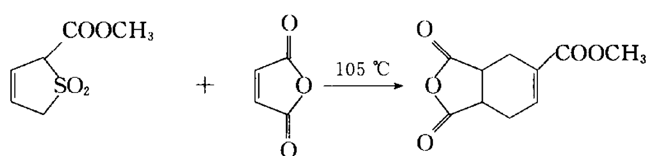


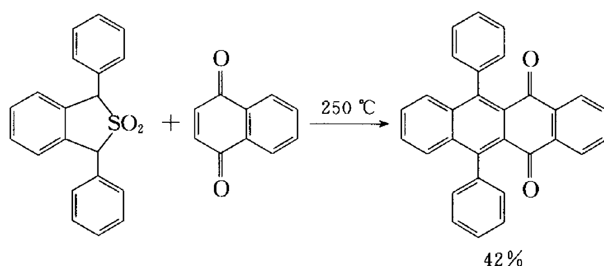
在逐出 SO_2 时，化合物的构型保持不变。例如：

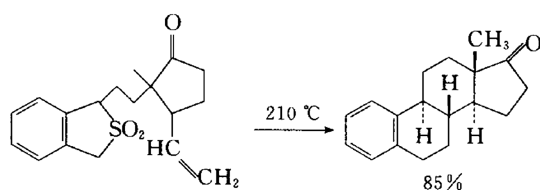




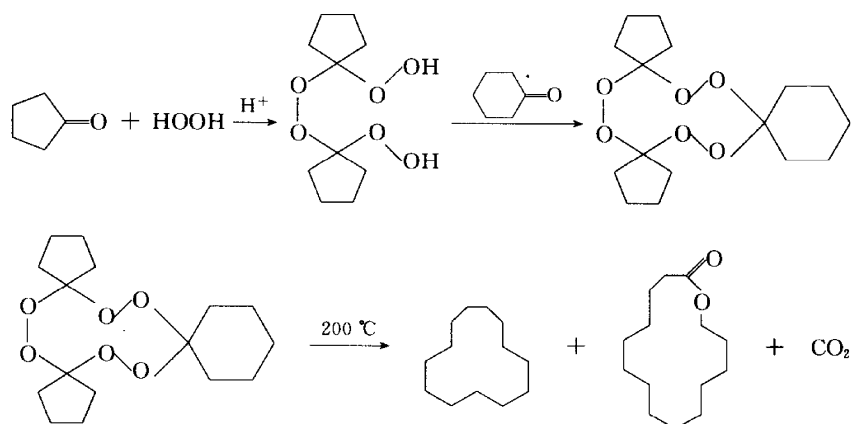
上述化合物是很好的 Diels－Alder 反应中的双烯前体，使气态的丁二烯类化合物顺利地进行反应。例如：

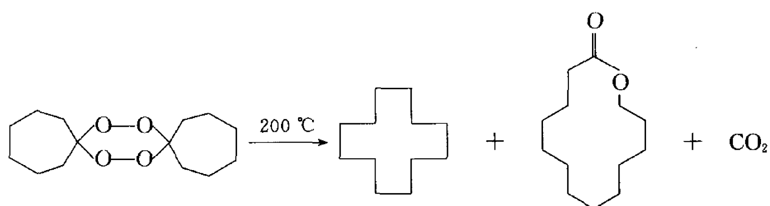




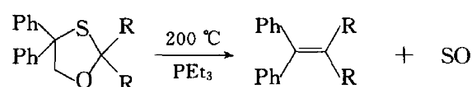


(4) Story 合成　环烷烃过氧化物在惰性溶剂中加热，逐出 CO_2 的反应称为 Story 合成。利用该反应可以合成大环内酯。例如：

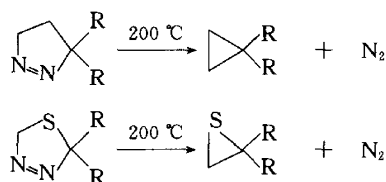




(5) 逐出S的反应



(6) 逐出 N_2 的反应　杂环偶氮类物质加热或光照，逐出 N_2，生成环状化合物。例如：

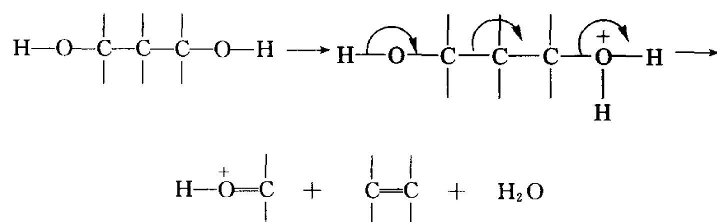


其反应历程也是一个自由基历程：

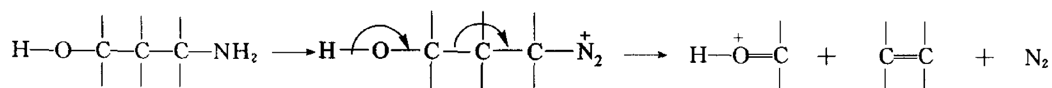


2. 开裂反应

(1) 1,3-二醇开裂

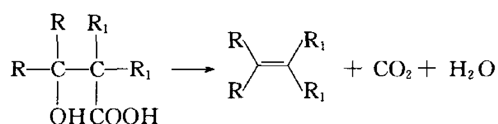


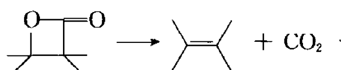
(2) 1,3-醇胺开裂



3. 脱去水和二氧化碳的反应

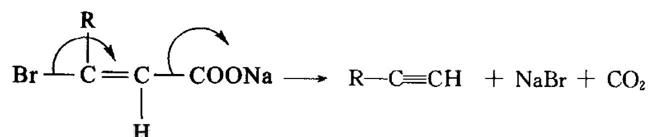
α-羟基酸或内酯在加热时可以脱去 OH 和 COOH，生成烯烃，产率较好。





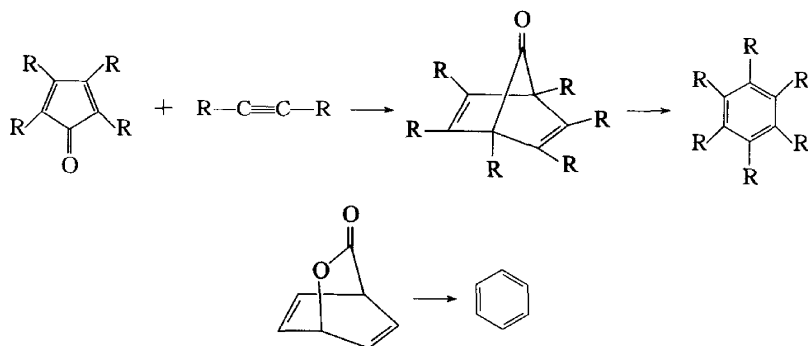
4. β-卤代丙烯酸盐消除反应

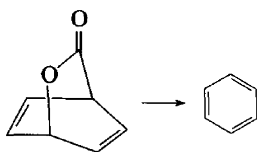
β-卤代丙烯酸盐发生消除反应，生成炔烃。例如：



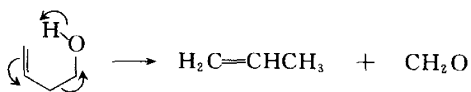
5. 桥环化合物消除 CO 或 CO_2

桥环化合物很容易消除桥上的 CO 或 CO_2，产生双键。例如：

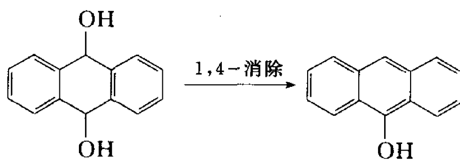


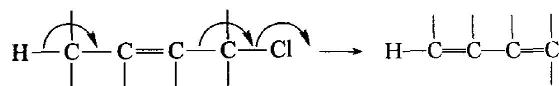


6. β-不饱和醇分解反应



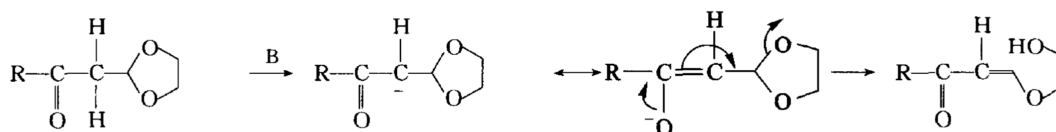
7. 1,4-消除反应



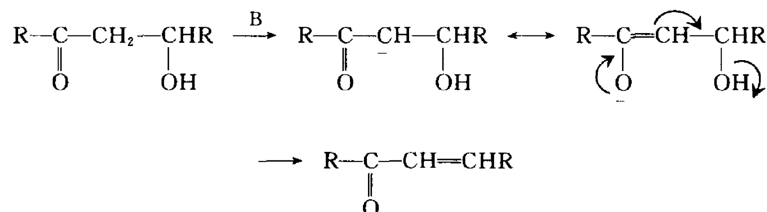


8. β-羰基缩醛化合物的脱水反应

缩醛在碱性介质中是稳定的，但β-羰基缩醛化合物容易发生断裂。其反应历程如下：

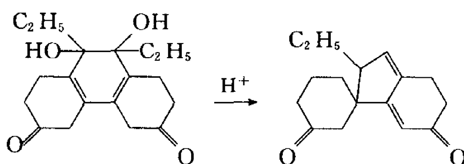


例如，羟醛缩合反应的产物在碱性介质中发生脱水形成α,β-不饱和醛的反应：



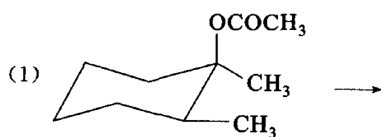
思考题

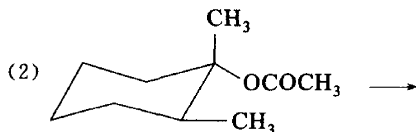
1. 对下面反应提出合理的历程。



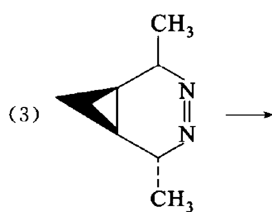
Woodward R B, Lehr R E, Inhoffen H H. Ann Chem. 1968, 714: 57.

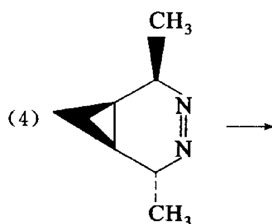
2. 完成下列反应。





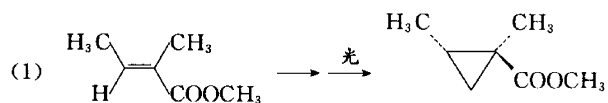
Froemsdorf D H, Collins C H. J Am Chem Soc. 1959, 81: 643.

(3) 

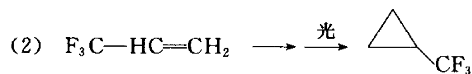
(4) 

Berson J A, Olin S S. J Am Chem Soc. 1969, 91: 777.

3. 完成下列转化。

(1) 

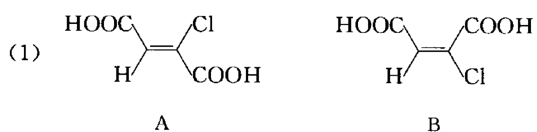
Van Auken T V, Rinehart K L. J Am Chem Soc. 1962, 84: 3736.

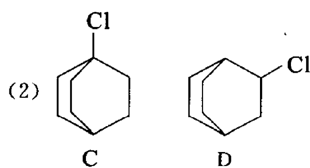
(2) $F_3C—HC═CH_2$ 

Misani F, Lyon A L. J Am Chem Soc. 1956, 78: 2801.

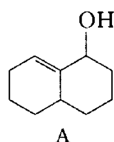
习　题

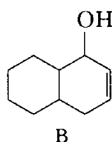
1. 下列各组化合物在 KOH 乙醇溶液中进行脱卤化氢反应哪个快？

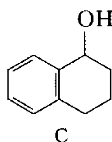
(1) 

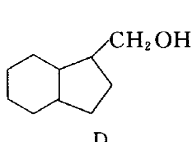
(2) 

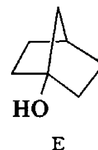
2. 写出下列化合物进行脱水反应的顺序。



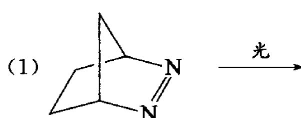


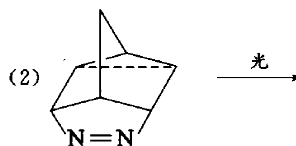


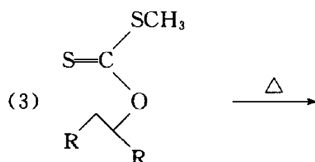


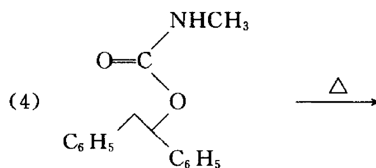


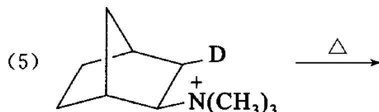
3. 完成下列反应。

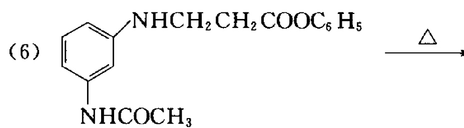
(1) 

(2) 

(3) 

(4) 

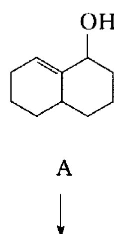
(5) 

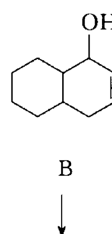
(6) 

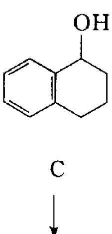
习题参考答案

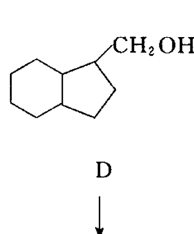
1. 解：因为反式消除较快，所以(1) A>B；(2)因为 A 的氯原子处于桥头，很难发生消除反应，所以 B>A。

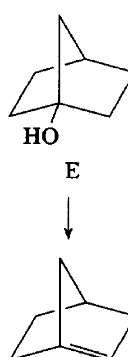
2. 解：如果发生消除反应，生成化合物如下：C 生成与苯环共轭的体系；B 生成三取代的同环共轭二烯；A 生成三取代的异环共轭二烯；E 生成桥头上有双键的产物最难。所以：C>B>A>D>E。



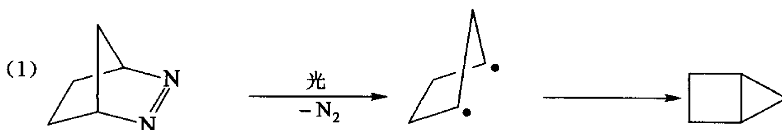


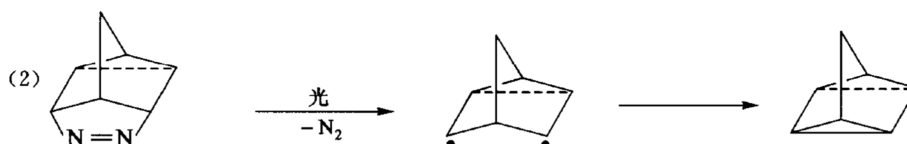


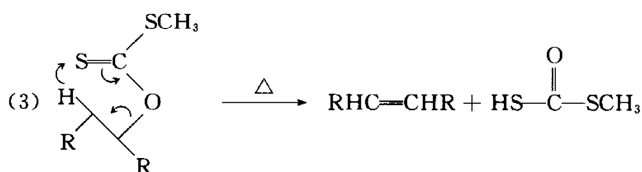


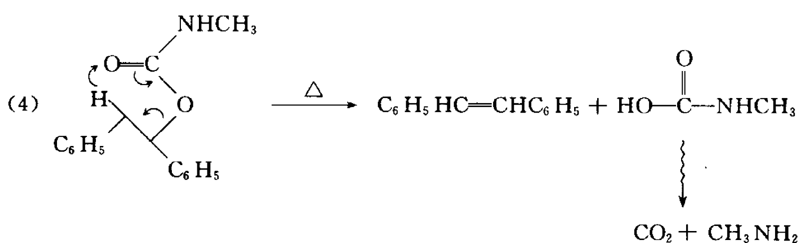


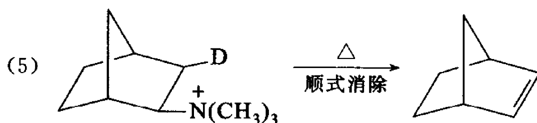
3. 解：

(1) 

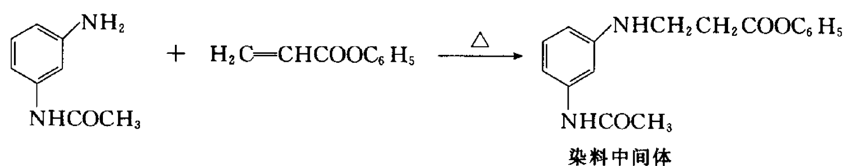
(2) 

(3) 

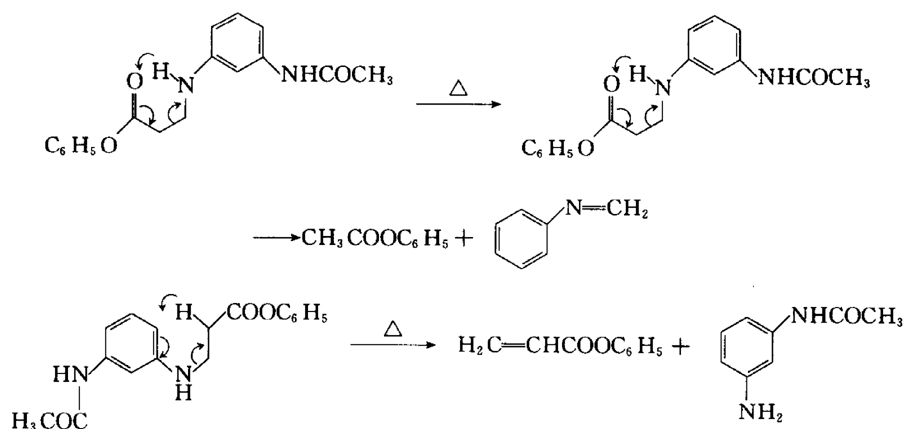
(4) 

(5) 

(6) 这是分散染料中间体的一个重要副反应，主要有两种分解方式，其中一个是逆反应，对反应产物的影响不大，而另一个副反应则是产物产生胶状物，应尽量避免。



主要副反应是热分解消除反应：



第16章　有机光化学

16.1　引　　言

光既有波动性，又有微粒性，能量不同的光作用于有机分子时就会引起分子中不同结构层次运动状态的改变。

光化学就是研究被光激发的化学反应，它与热化学都是属于化学领域，故可以用同样的一些基本理论来考虑和描述反应模式，如考虑分子中电子的分布及反应过程中电子的再组合来理解和认识化学变化过程、大体积基团的立体化学效应及服从热力学基本定律等等。

光化学和热化学之间的主要区别在于分子于基态和激发态时的电子分布和构型不同，从而导致化学性质不同。也就是说，光化学属于电子激发态化学，而热化学属于基态化学。两类反应的不同特点表现在以下几个主要方面：

(1) 在基态情况下，热化学反应所需的活化能，来自反应物分子的热碰撞，而光化学反应所需的活化能来源于辐射的光子能量。

(2) 在恒温恒压下，热化学反应总是使体系的自由焓降低，但对光化学反应则不适用的。许多光化学反应体系的自由焓是增加的，如在光的作用下氨的分解及植物将 CO_2 与 H_2O 合成为碳水化合物并放出氧气等都是自由焓增加的例子。

(3) 热化学反应的速率受温度影响较大，而光化学反应受温度影响较小，有时甚至与温度无关。

光化学反应首先是吸收光能而形成分子的激发态，当激发态分子形成后，可以通过各种途径很快释放能量而恢复到基态，也可以导致发生一系列化学反应，这主要取决于激发态的寿命长短和反应体系中分子之间的相互作用。

光谱学规定，当分子吸收光能后，用 $2S+1$ 来表示分子中电子的多重态，其中 S 表示体系自旋量子数的总和。根据 Pauling 原理，同一轨道的电子自旋相反，自旋量子数为 $+1/2$ 和 $-1/2$，它们的代数和 $S=0$，此时其多重态 $2S+1=0+1=1$，分子处于单线态，用 S_0 表示。当电子从 HOMO 跃迁到 LUMO 时，形成的第一激发态为单线第一激发态，用 S_1 表示。当电子出现自旋平行时，自旋量子数为 1，$2S+1=2+1=3$，此时分子处于三线态，用 T 表示。

绝大多数的跃迁是 $S_0 \rightarrow S_1$ 跃迁，即使跃迁到更高能量的单重态 S_2，通常也很快衰退至 S_1 的最低能级。同时随着电子的跃迁，在同一激发态中，还伴随着分子振动能级和转动能级的变化。由于电子跃迁的速率非常快，比分子振动所需时间（约 $10^{-12}\ s^{-1}$）快得多，电子跃迁后，核的运动在这样短时间内是跟不上的，核间距离和振动速率等仍保持原状，因此电子跃迁最初可以跃迁到各种不同的振动能级，然后放出少量多余的能量，很快衰退到 S_1 的最低能级。

激发态 S_1 也可以放出光能发生辐射而衰退至 S_0，或转化到三重态，并伴随有电子自旋方向的反转，根据 Hund 规则，激发态 T_1 的能级比 S_1 的能级低（图 16-1）。

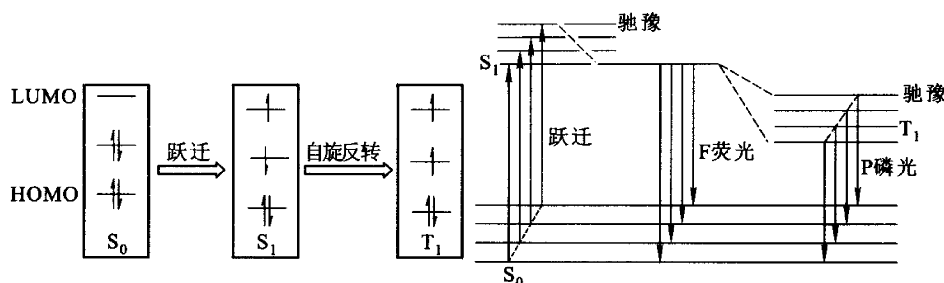


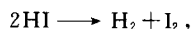
图 16-1 丁二烯光照后 π 电子状态变化

总之，当分子吸收光能激发以后，S_1、T_1 激发态寿命是很短的，通过引起化学反应或放出荧光（单线态）、磷光（三线态）恢复到 S_0 基态。引起化学反应释放能量的就是光化学反应。由于 T_1 比 S_1 存在时间长，所以三线态的光化学反应最普遍。光化学反应一般发生在 T_1 或 S_1 激发态与基态之间，激发态之间发生反应的可能性很小。

从上述过程不难看出，一个分子在正常情况下吸收一个光量子而形成激发态后，存在着进行化学反应、辐射衰退和非辐射衰退的相互竞争，并不是每个吸收光量子的分子都能引起反应，因此，光化学反应过程中也存在着效率问题，称为光化学反应的量子产率（quantum yield），通常以 φ 表示光化学产率，其定义为

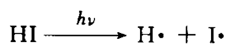
$$\varphi=\frac{\text{单位时间单位体积发生反应的分子数}}{\text{单位时间单位体积吸收的光量子数}}$$

多数光化学反应的量子产率不等于 1。$\varphi>1$ 是由于在初级过程中虽然只活化了一个反应物分子，但活化后的分子还可以进行次级过程。如反应：



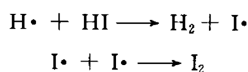
$$2HI \longrightarrow H_2+I_2,$$

初级过程为



$$HI \xrightarrow{h\nu} H\cdot + I\cdot$$

次级过程则为



$$H\cdot + HI \longrightarrow H_2 + I\cdot$$
$$I\cdot + I\cdot \longrightarrow I_2$$

总的效果是每个光量子分解了两个 HI 分子，故 $\varphi=2$。

$\varphi<1$ 的光化学反应是，当分子在初级过程吸收光量子之后，处于激发态的高能分子有一部分还未来得及反应便发生分子内的物理过程或分子间的传能过程而失去活性。

量子产率 φ 是光化学反应中一个很重要的物理量，可为光化学反应动力学提供许多信息。

16.2 烯烃的光化学

16.2.1 顺反异构化反应

在激发态中烯烃两个双键 sp^2 碳原子将沿着 C—Cσ 键做相对90°的旋转，使两个 p 轨道处于相互垂直的位置，这种激发态的垂直构型常以 *P* 标志。顺反两种异构体的相互转变都要经过这种 P 构型。P 构型的能量比顺式或反式的三线态能量都要低，其中反式的三线态能量(205 $kJ \cdot mol^{-1}$)和 P 构型较接近，顺式的三线态能量(240 $kJ \cdot mol^{-1}$)相对较大。从能量比较也可以看出激发反式所需能量低于顺式，故反式异构体被优先激发，平衡体系中富集更多的反式异构体的三线态，经 P 构型再去活化回到基态，使体系中含有较多的顺式异构体(图 16-2)。

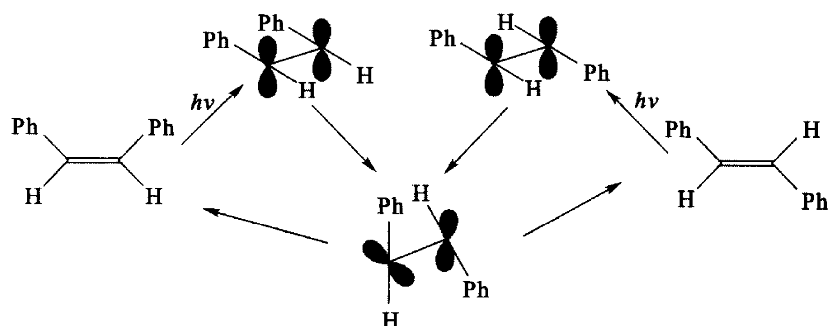
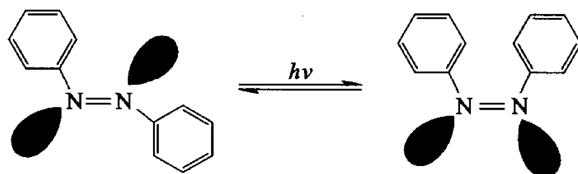


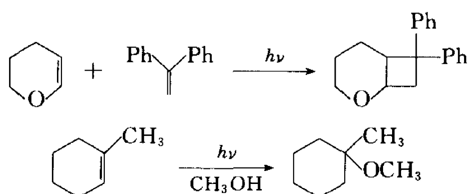
图 16-2 P 构型与顺、反式异构体的转换示意图

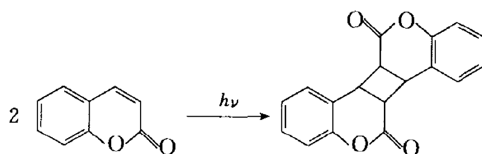
这种 *ZE* 异构化反应也可以发生在其他不饱和键上。例如：



16.2.2 加成反应

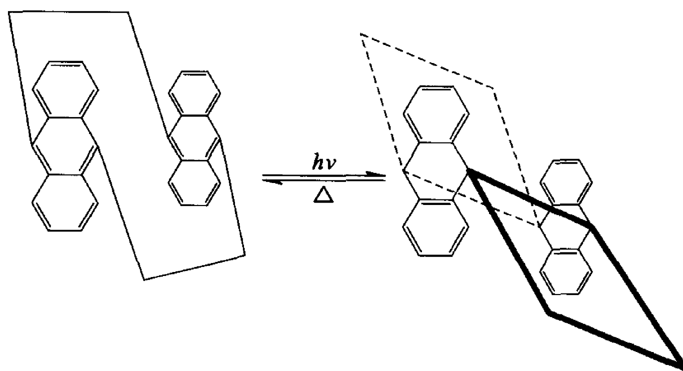
激发态比基态往往具有更大的亲电或亲核活性，烯烃在光照下，很容易发生加成反应。例如：



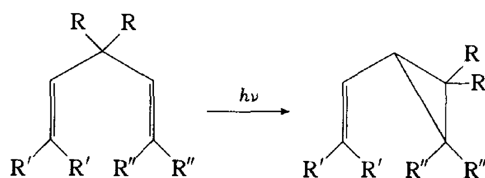


下面的反应是在无溶剂情况下，经过光照发生的[2+2]或[4+4]的反应：

(1) 香豆素的二聚[①]



(2) 将柄状蒽番光照，发生[4+4]反应，生成 1,4-加成产物；将 1,4-加成产物在暗处加热，又回到蒽番，反应是可逆的。[②]



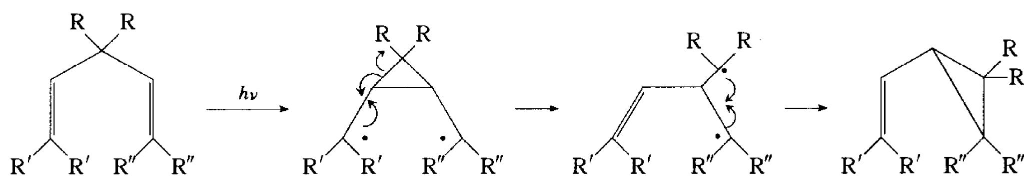
16.2.3 双-π-甲烷重排反应

双-π-甲烷重排反应(di-π-methane rearrangements)也称为 Zimmerman 反应，当一个碳原子上连有两个乙烯双键时，在光反应条件下通过基团的迁移，生成乙烯环丙烷：

其反应历程为双自由基历程：

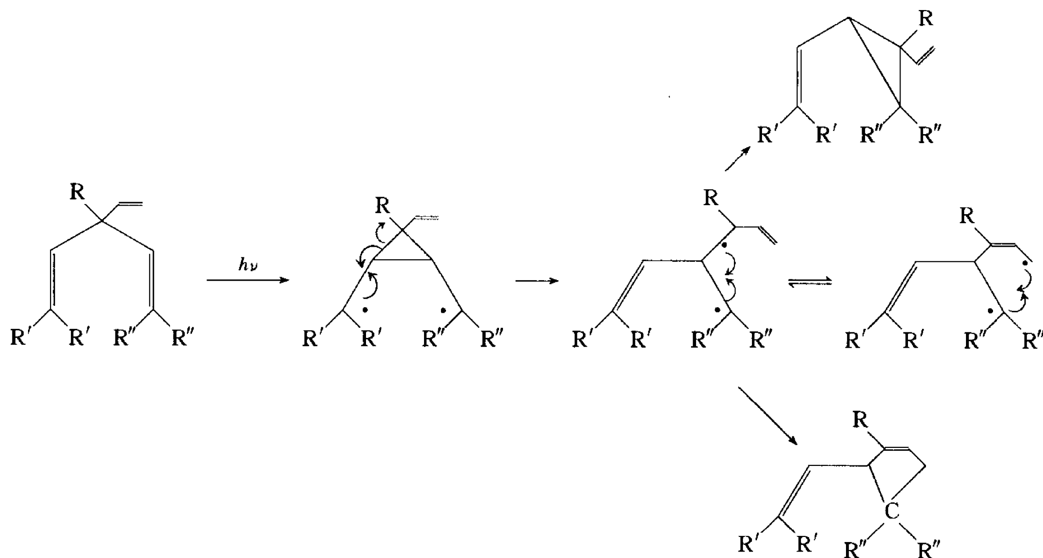
① 参考：Gnanaguru K, Ramasubbu N, Venkatesan K, et al. J Org Chem. 1985, 50: 2337.

② 参考：Kaupp G. Current Opinion in Solid State and Material Science. 2002, 6: 131.



16.2.4 三-π-甲烷重排反应

当一个碳原子上连有三个乙烯双键时，在光反应条件下通过基团的迁移，除生成乙烯环丙烷外，还会生成乙烯环戊烯，称为三-π-甲烷重排反应(tri-π-methane rearrangements)。

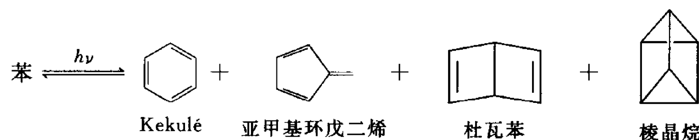


16.3 苯类化合物的光化学

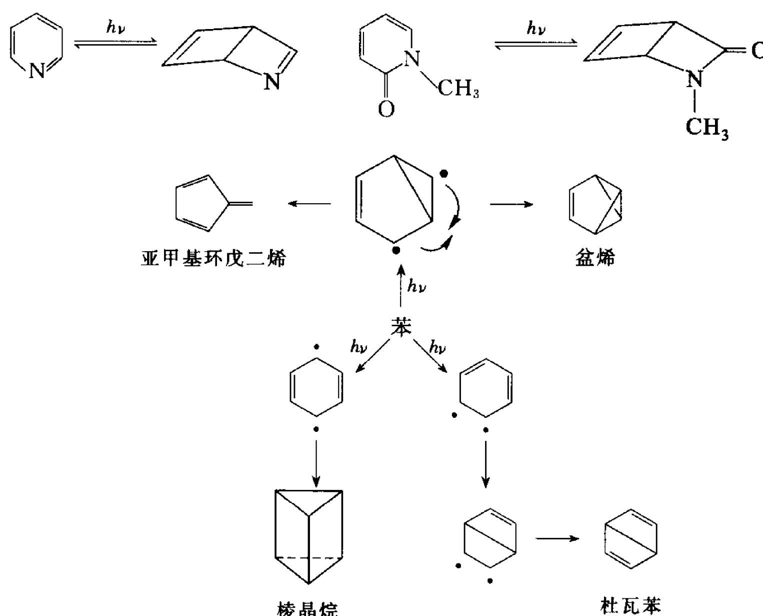
16.3.1 苯环的光化学

苯的热化学反应是有机化学中研究得最彻底的领域之一。但苯的光化学直到20世纪30年代末才开始活跃起来。苯吸收在230～270 nm，能量约为450 kJ·mol^{-1}，相当于$S_0 \rightarrow S_1$跃迁，已经远远超过了苯的共轭能(150 kJ·mol^{-1})，因此形成的产品很可能不具有芳香性了。可以这样说，苯在热化学中是稳定的，但在光化学中是一个很活泼的化合物。非常有意思的是在苯的早期结构中，曾提出过杜瓦苯和棱晶烷结构都已通过光化学反应制备出来。在紫外光的照射下，苯的稳定性是很脆弱的。苯在光的作用下，生成能量不同的双自由基，然后成键，形成不同的产物。

我们现在常用的 Kekulé 苯其实也是一种光化学产物，因为环己三烯的结构与真实苯还差一个不小的共轭能。

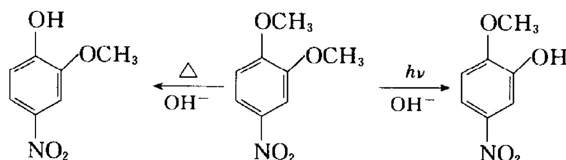


一些所谓的芳香性稳定物质在光的照射下，可以变成活泼的物质，如一些含有杂原子的芳香体在光的照射下可生成杜瓦苯类似物。



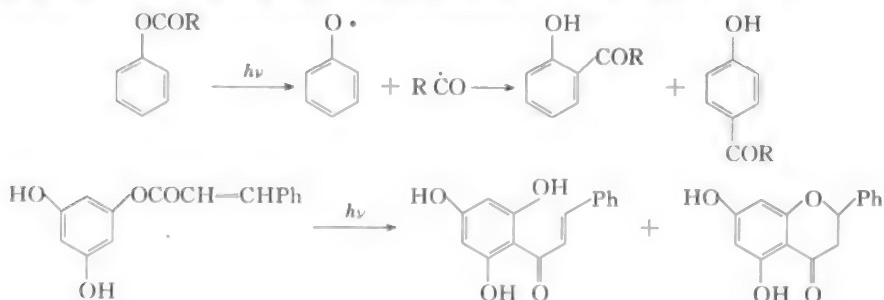
16.3.2 芳环光取代反应

在基态芳香族化合物的化学中，亲电取代反应和亲核取代反应的电子控制因素和取代模式可以用它们反应时形成的中间体稳定性来解释，而光化学活化的反应结果与热化学有着显著差别。当一个给电子基团连接在芳香环上时，其分子轨道和苄基负离子相仿，8 电子体系有七个分子轨道，光激发使一个电子从 ψ_4 跃迁到 ψ_5，引起环上电子密度改变，使亲核进攻发生在 C_4 或 C_1 上，亲电进攻则发生在 C_3 和 C_2 上，这与基态情况完全不同，当一个吸电子基团连接在芳香环上时则与苄基正离子相仿，体系涉及 6 个电子，光激发使一个电子从最高占有轨道 ψ_5 跃迁到最低占有轨道 ψ_4，反应选择性也产生显著不同，亲核进攻发生在 C_3 或 C_1 上，而亲电进攻则发生在 C_2 或 C_4 上，与基态中的情况也正好相反。



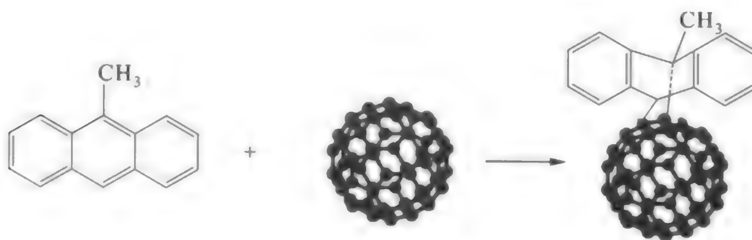
16.3.3 芳环的光激发侧链重排反应

芳香酚酯在 Lewis 酸作用下高温加热发生 Fries 重排，反应按碳正离子历程。光激发的 Fries 重排虽然得到同样的重排产品，但其反应历程是经过三线激发态，发生 C—O 键均裂，形成自由基对，在溶剂笼中自由基再结合成产物，反应是在分子内发生的。例如：



16.3.4 富勒烯与甲基蒽的光加成反应

在无溶剂情况下，富勒烯与甲基蒽在光照下，可发生 Diels-Alder 反应，甲基蒽提供双烯体，富勒烯提供亲双烯体。[①]



16.4 酮的光化学

羰基化合物光激发后可以发生两种不同类型的跃迁，$n\rightarrow\pi^*$ 跃迁和 $\pi\rightarrow\pi^*$ 跃迁，但绝大多数羰基化合物的最低能量跃迁属于 $n\rightarrow\pi^*$。$n\rightarrow\pi^*$ 跃迁意味着羰基氧原子上的一个 n 电子激发到 π^* 轨道，因此羰基氧原子的性质与烷氧自由基的性质十分相似。



① 参考：Mikami K，Matsumoto S，Tonoi T，et al. Tetrahedron Lett. 1998，39：3733.

许多激发态的羰基化合物，尤其是芳香酮容易通过羰基氧从溶剂中夺取氢，而进行光化学还原反应，这是羰基化合物的典型光化学反应之一。

$n\to\pi^*$ 跃迁或 $\pi\to\pi^*$ 跃迁的吸收可以根据两个特点加以区分。第一，$n\to\pi^*$ 跃迁的吸收强度一般比 $\pi\to\pi^*$ 要低得多，后者比前者的消光系数要大几百到几千倍。第二，由于非键电子一般被强烈溶剂化，极性大的溶剂稳定化孤对电子的程度较大，因此对于 $n\to\pi^*$ 跃迁，在极性大的溶剂中能量间隔增加，也就是说，溶剂的极性增大，$n\to\pi^*$ 跃迁的吸收将移向波长较短的区域，即为蓝移现象；反之，溶剂极性减小时，$n\to\pi^*$ 跃迁的吸收转向比较长的波长。此外，气相或液相反应时吸收的波长也不一样，如丙酮的 $n\to\pi^*$ 跃迁的吸收在气相时是 280 nm，液相时为 265 nm。

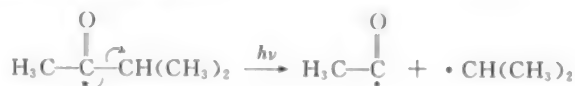
由于处在 π^* 轨道上的电子的极性大于处在 π 轨道上的电子的极性，当分子溶于极性溶剂时，π^* 轨道能级降低比 π 轨道能级的降低多一些，因此，分子在极性溶剂中的 $\pi\to\pi^*$ 能差小于它在非极性溶剂中的情况，结果是 $n\to\pi^*$ 跃迁的吸收移向长波，即为红移现象。

$n\to\pi^*$ 跃迁的一个有趣特征是它颠倒了羰基的极性，羰基碳是带负电荷的[①]：

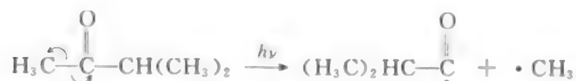


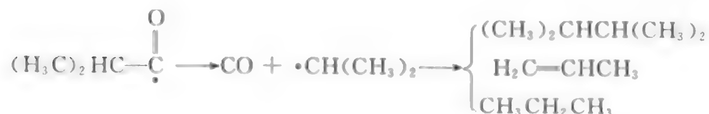
16.4.1　Norrish 型反应

在激发态酮类化合物中，邻接羰基的 C—C 键是最弱的，因此断裂常在此发生，得到酰基和烃基游离基，然后再进一步发生后续反应，该反应称 Norrish 型反应。在不对称的羰基化合物中，断裂在哪一边取决于生成的游离基稳定性的大小。



或



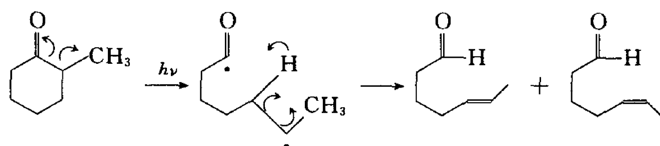


---

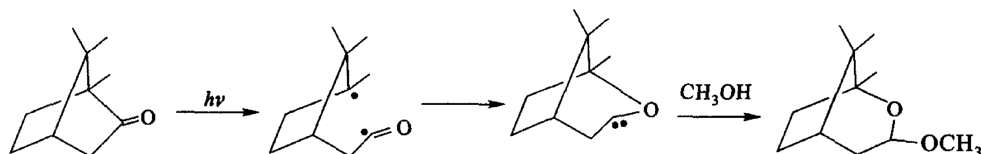
① 参考：Miller B. 高等有机化学. 吴范宏译. 上海：华东理工大学出版社，2005：301。

上述反应也称为 Norrish－Ⅰ型反应。

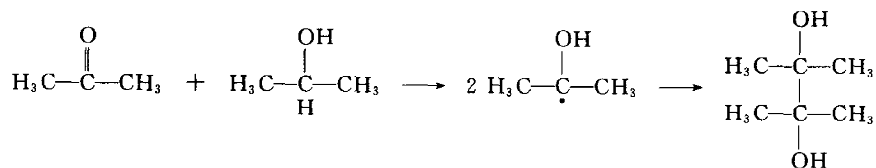
当环酮发生光裂解后，酰基自由基会从 δ－碳原子上夺取一个氢，即形成不饱和醛酮。例如：



在一些桥环酮中，烷基自由基可以和羰基氧结合生成卡宾，卡宾再与醇反应生成缩醛：

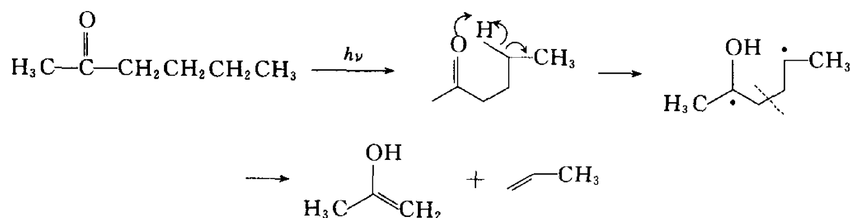


光激发的羰基氧可以从烷烃中夺取一个氢原子，生成一对自由基，两个自由基可以结合成二聚体。如果两个羰基自由基结合，结果是光催化下的频哪醇合成。

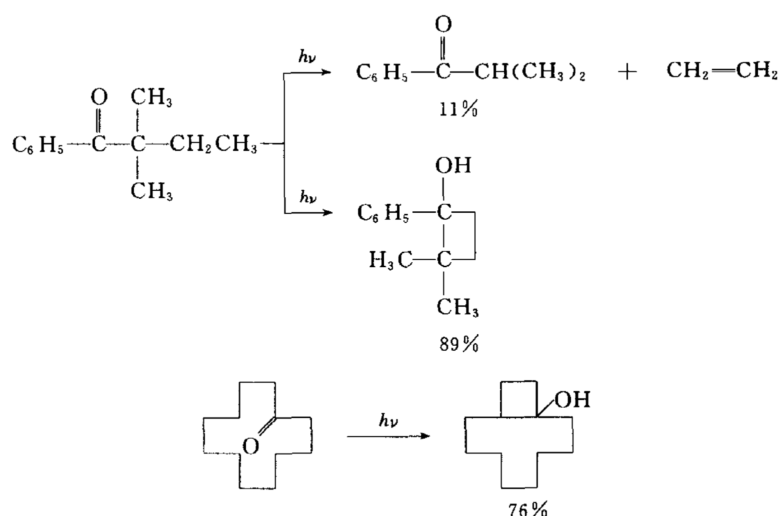


16.4.2 Norrish－Ⅱ型反应

酮的一个烷基如果是丙基或更长的烷基时，即至少有一个 γ－氢原子时，可以发生另一形式的光化学分解反应。烷基中的 γ－氢原子能与包括羰基氧原子在内形成六元环的过渡状态，这时首先发生分子内氢原子的转移，而生成双自由基，然后在 C_α 与 C_β 处断裂，生成碳链较短的酮和烯烃。例如：

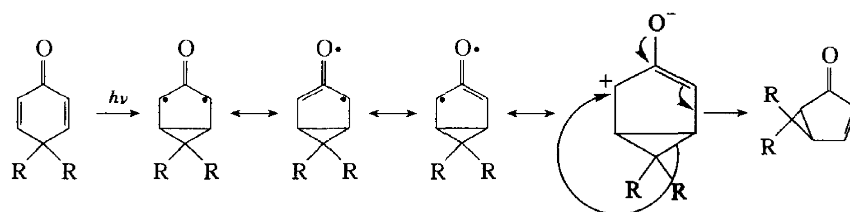


一般以裂解反应为主，生成酮和烯烃，关环反应的产物较少，但也有例外，如下列反应环化产物可达 89％和 76％。



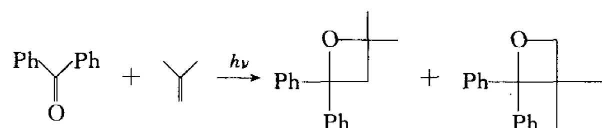
16.4.3 鲁米酮重排

交叉共轭的环己二酮在光的作用下，生成带有环丙烷结构的反应称为鲁米酮重排。其反应过程为

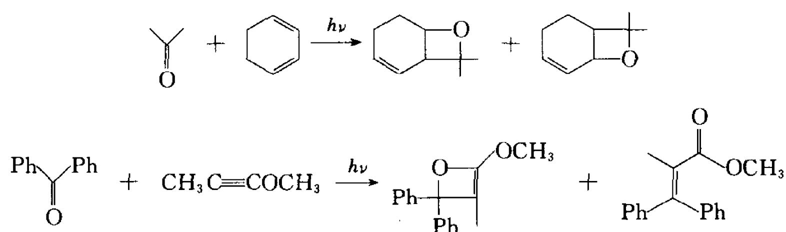


16.4.4 与烯烃的加成反应

羰基化合物和富电子烯烃在光照条件下发生加成反应，形成氧杂环丁烷。反应经过激发态的酮再与烯烃加成，因此羰基激发态的能量必须比烯烃激发态能量小，以防止能量从羰基激发态转移到烯烃。反应中，羰基氧非协同地加成到烯烃的 π 体系上形成双自由基，双自由基电子自旋反转配对后形成第二个键，生成氧杂环丁烷。有烷基酮存在，单线态和三线态的反应都可能发生。

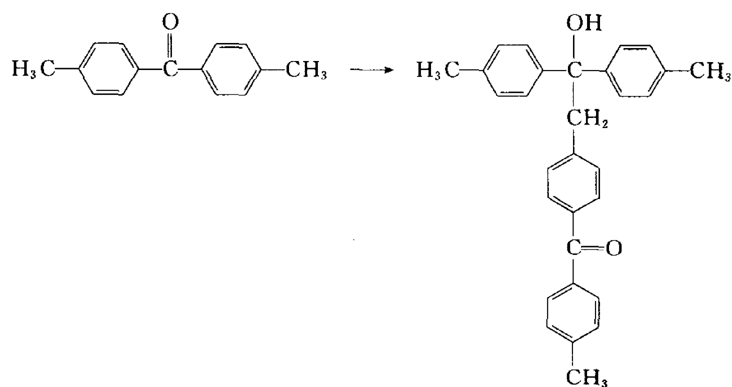


羰基化合物也能与各类二烯烃加成生成氧杂环丁烷，但与炔烃的加成反应生成的氧杂环丁烯是非常不稳定的，很快会重排成烯酮或酯。

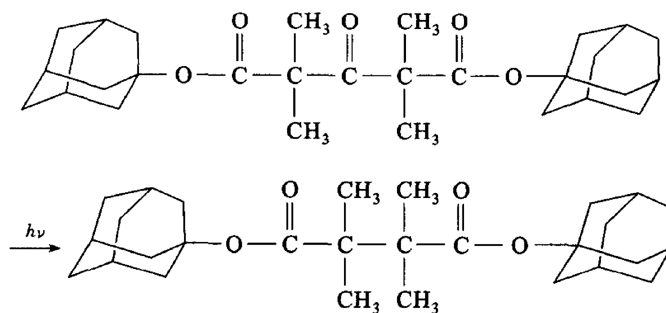


16.4.5 无溶剂反应

将4,4′-二甲基二苯酮在400 W的高压汞灯下照射10 h,发生光二聚反应。甲基自由基进攻羰基,生成二聚体。[①]



将2,2,4,4-四甲基-3-氧代戊二酸二金刚烷酯在高压汞灯下照射4 h,发生脱羰反应,生成2,2,3,3-四甲基丁二酸二金刚烷酯,收率87%。[②]

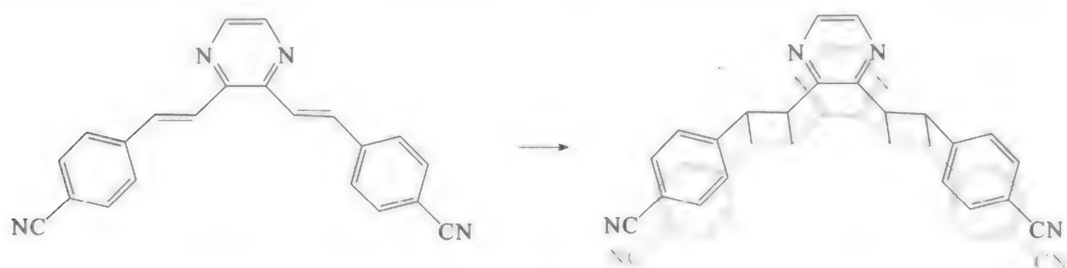


将2,3-二[(E)-苯乙烯基]吡嗪在氮气下研磨后,放入含有几滴表面活性剂的水中,剧烈搅拌,同时用光(300 nm)照射,得到高产率的二聚体。[③]

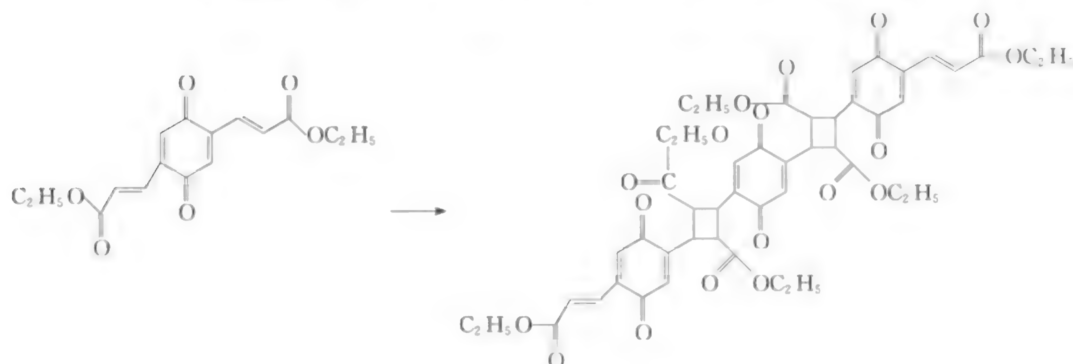
① 参考:Ito Y,Matsuura T,Tabata K,et al. Tetrahedron. 1987, 43:1307.

② 参考:Yang Z,Carcia-Garibay M A. J Chem Soc. 2001, 66:4468.

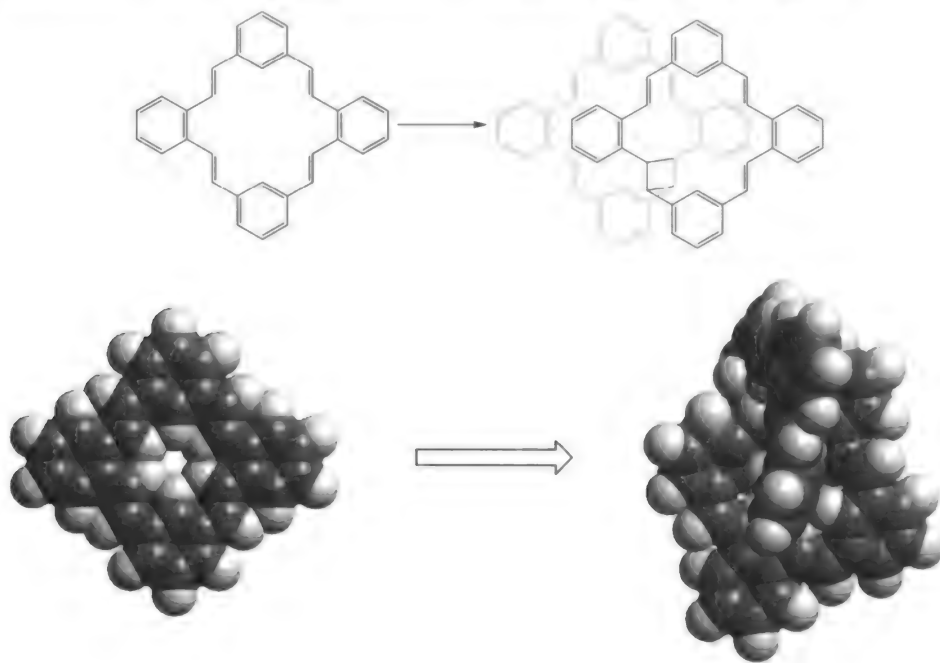
③ 参考:Takeuchi A,Komiya H,Yukihiko T. Bull Chem Soc Jpn. 1993, 66:2988.



将2,5-二(乙氧羰基乙烯基)1,4-苯醌用光(300 nm)照射,得到高产率的聚合体。[①]



将四苯并[ab,f,jk,o][18]轮烯用光(300 nm)照射,得到高产率的二聚体。[②]

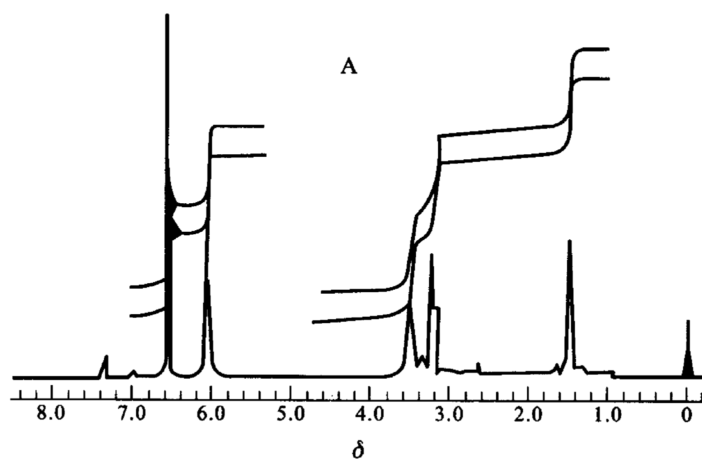


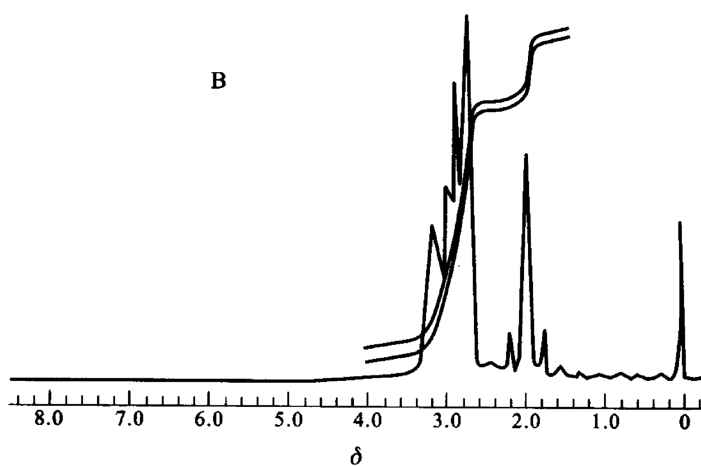
① 参考:Irngartiger H, Herpich R. Eur J Org Chem. 1998:596.

② 参考:Yakimansky R Yu A. J Chem Soc Perkin Trans. 1999,2:1881.

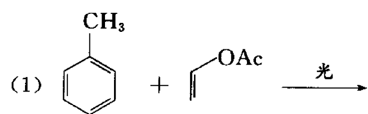
思考题

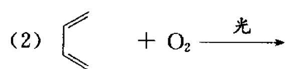
1. 对苯醌与环戊二烯发生加成反应生成A，A经过光照生成B，A、B分子式相同，其[1]HNMR如下，写出A、B的结构式。

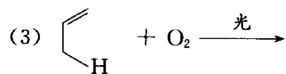


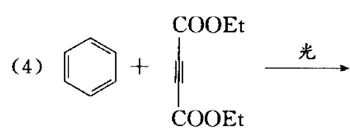


2. 完成下列反应



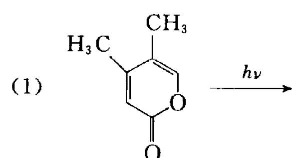


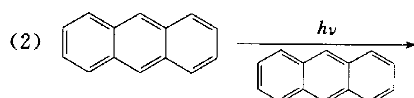


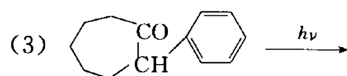
(4) 

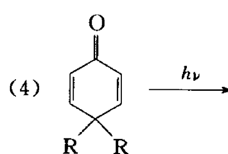
习　题

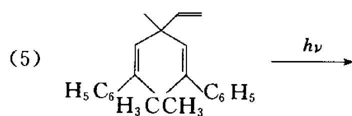
1. 完成下列转化：

(1) 

(2) 

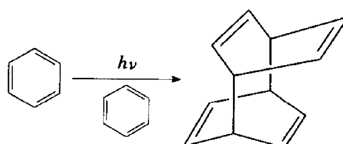
(3) 

(4) 

(5) 

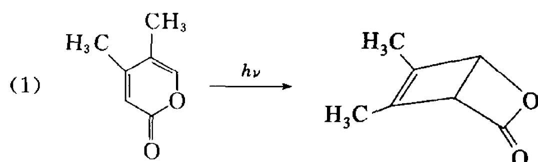
2. 写出乙烯由 S_0 跃迁到 S_1 及 T_1 的转变过程。

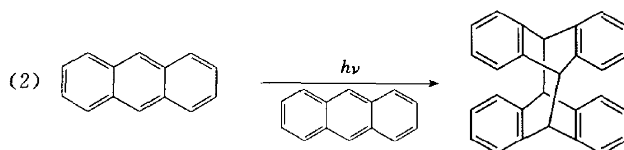
3. 查阅文献了解苯光二聚产物是否已制备出来。

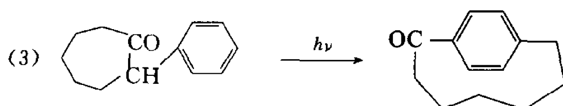


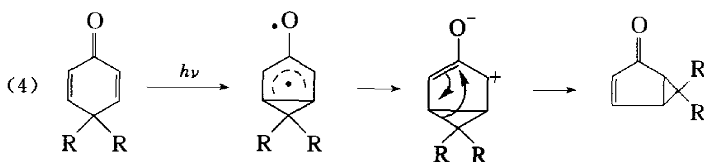
习题参考答案

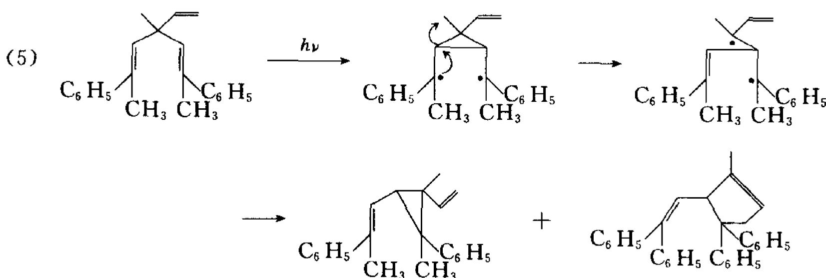
1. 解：

(1)


(2)


(3)


(4)


(5)


2,3 略

第17章 周环反应

17.1 引　　言

1965年Woodward－Hoffmann在总结前人理论和实践的基础上，提出了分子轨道对称守恒原理，这是近年来有机化学理论取得的突出成果。在这一理论指导下，实现了B_{12}的全合成。1981年Hoffmann和Fukui Kenichi获得了Nobel化学奖。本章主要讨论电环化、环加成和σ迁移反应。

17.1.1 周环反应的特点

(1) 在反应过程中，没有正离子、负离子、自由基等活性中间体生成；

(2) 反应的动力是加热或光照。有时会受到溶剂或催化剂的影响。

(3) 反应有高度的立体选择性，有时会生成对映体。

17.1.2 前线轨道理论

1. 分子轨道的对称性

周环反应主要涉及σ键和π键，下面让我们讨论一下这些轨道的对称性。对于乙烯的π和π^*轨道，分别是对称面(σ_v，S)和反对称面(σ_v，A)；以及C_2反对称轴(C_2，A)和C_2对称轴(C_2，S)，如图17－1所示。

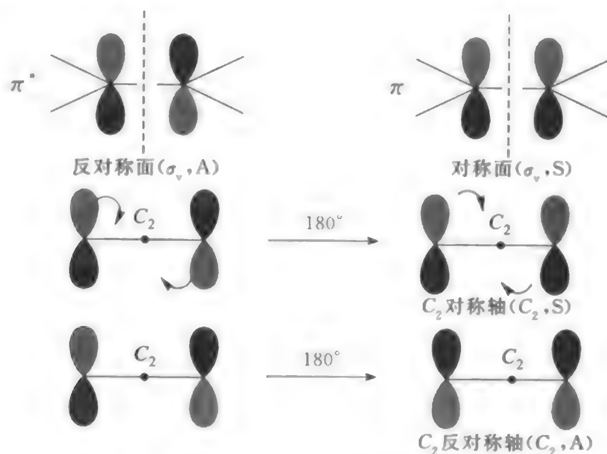


图17－1　分子轨道对称性示意图

对于乙烯的σ和σ^*轨道，分别是对称面(σ_v,S)和反对称面(σ_v,A)；以及C_2反对称轴(C_2,A)和C_2对称轴(C_2,S)，如图17-2所示。



C_2	S	A
σ_v	S	A

图17-2 乙烯分子的σ^*轨道对称性

对于n个碳原子的共轭多烯，当n为偶数时，成键和反键轨道各为$n/2$；当n为奇数时，成键和反键轨道各为$(n-1)/2$和1个非键轨道。电子占据的能量最高的轨道称为最高占有分子轨道(HOMO)；未被电子占据的能量最低的轨道称为最低空分子轨道(LUMO)。8个碳原子以下共轭烯烃的对称性列于表17-1中。8个碳原子以下共轭烯烃的分子轨道能级图如图17-3，图17-4所示。

表17-1 C_1～C_8的π轨道的对称性

轨道	乙烯		烯丙基		丁二烯		戊二烯基		己三烯		辛四烯	
	σ_v	C_2	σ_v	C_2	σ_v	C_2	σ_v	C_2	σ_v	C_2	σ_v	C_2
ψ_8											A	S
ψ_7											S	A
ψ_6									A	S	A	S
ψ_5							S	A	S	A	S	A
ψ_4					A	S	A	S	A	S	A	S
ψ_3			S	A	S	A	S	A	S	A	S	A
ψ_2	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S
ψ_1	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A	S	A

2. 前线轨道(FMO)

20世纪50年代初，Fukui Kenichi等科学家在研究多环芳烃的亲电取代反应时，提出了"前线轨道"的概念。他们将前线轨道上的电子云密度作为反应活性的指标，研究了芳烃的亲电亲核取代反应的活性，取得了令人满意的结果。Fukui Kenichi用量子力学的微扰理论推导为基础，认为分子的HOMO对电子束缚较弱，具有电子给予体的性质。而LUMO则对电子亲和力较强，具有接受电子的性质。在化学反应中，HOMO上电子容易进入LUMO中去。HOMO和LUMO在化学反应中犹如电子一样起着关键作用。

1964年前后，Fukui Kenichi、Hoffmann等人将前线轨道概念用于周环反应，解释了在周环反应中前线轨道对称性和反应的高度选择性，建立了较完善的前线轨道理论。用前线轨道理论处理周环反应要点如下：

(1) HOMO和LUMO为前线轨道，HOMO是分子的最高占有轨道，LUMO为最低空轨道。

(2) 对于单个分子的反应，由其HOMO的对称性决定。

(3) 对于两个分子的反应，由其HOMO和LUMO的对称性决定。反应中电子由一分子的

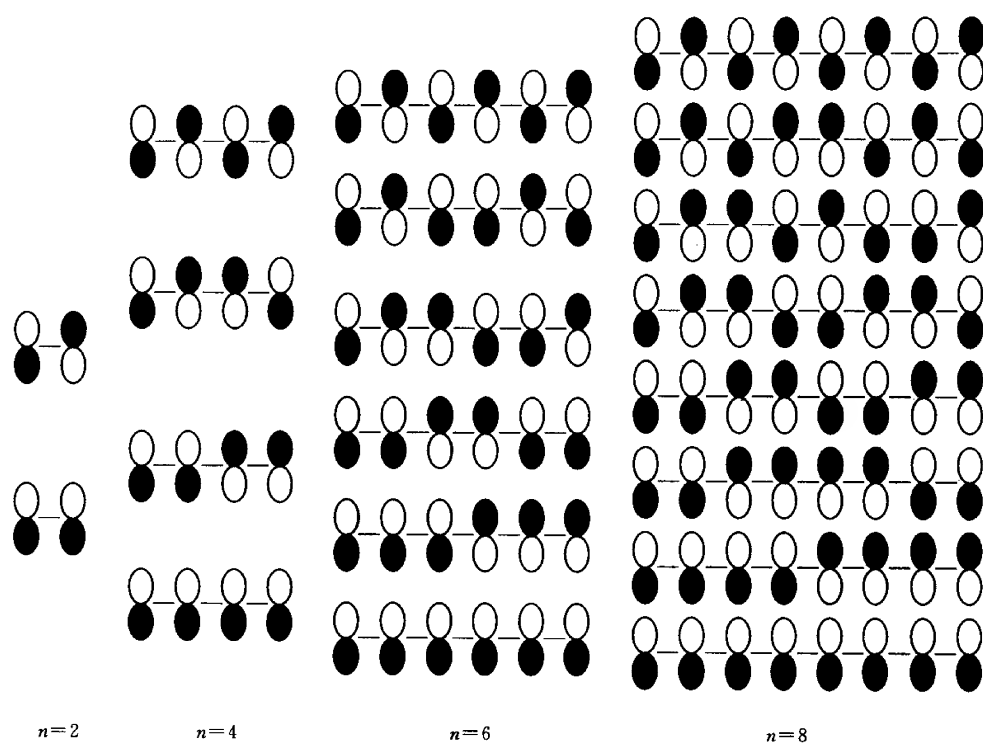


图 17-3　C_2～C_8 共轭多烯的分子轨道能级图

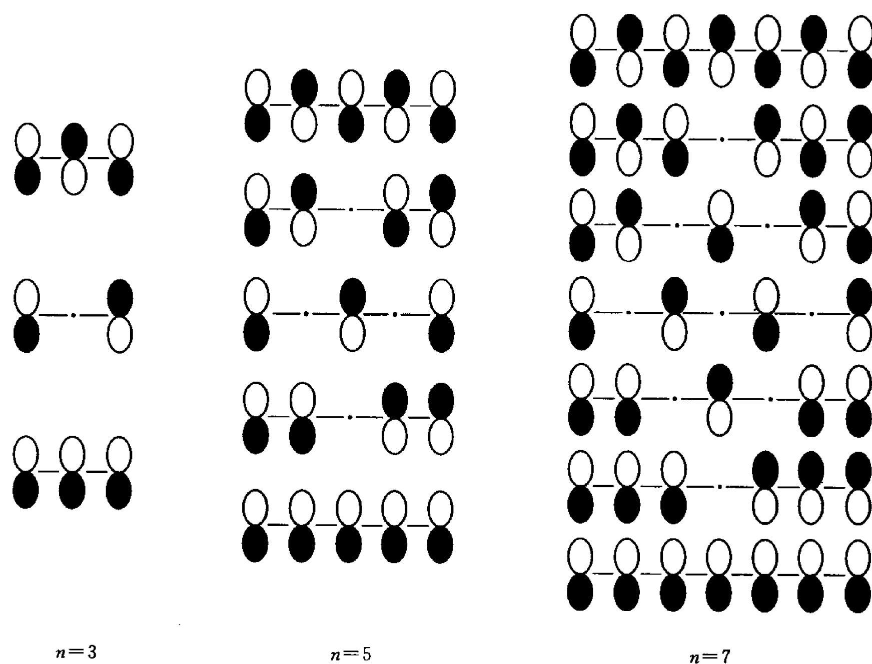


图 17-4　C_3～C_7 共轭多烯的分子轨道能级图

HOMO进入到另一分子的LUMO轨道。且HOMO和LUMO的轨道对称性必须一致。两个轨道能量接近,反应才容易进行。

17.2 电环化反应

在一定条件下,直链共轭多烯烃分子可以发生分子内加成反应,π键断裂,同时双键两端的碳原子以σ键相连,形成一个环状分子,这类反应及其逆反应称为电环化反应。电环化反应的立体化学与共轭体系中π电子的数目有关。电环化反应是可逆的,按微观可逆原则,正反应和逆反应所经过的途径是相同的,所以成环反应的结果也适用于开环反应。热反应只与基态有关,在反应中起关键作用的是HOMO(最高占有分子轨道),见图17-5,图17-6。

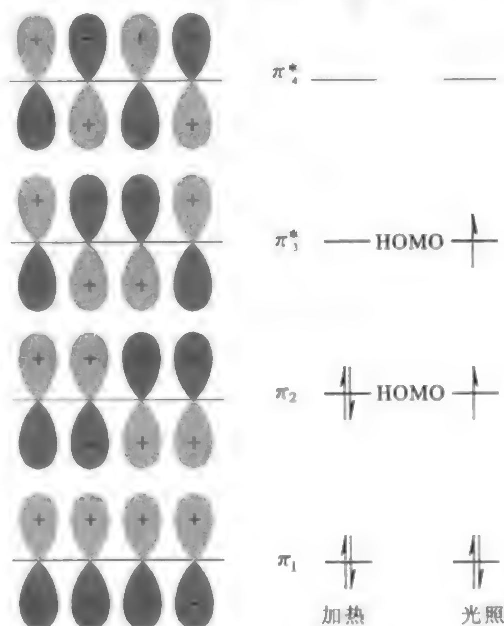


图17-5 丁二烯加热或光照时的HOMO轨道

2,4-己二烯要转化成3,4-二甲基环丁烯必须在C_2和C_5之间形成σ键,要求C_2和C_5两个原子分别绕$C_2—C_3$键和$C_5—C_4$键旋转,同时C_2和C_5上p轨道逐渐转化成sp^3杂化轨道,互相重叠生成σ键。$C_2—C_3$键和$C_4—C_5$键的旋转有两种可能的方式:一种是向同一方向旋转,称为顺旋(conrotatory);另一种是向相反方向旋转,称为对旋(disrotatory)。在加热的情况下,2,4-己二烯分子中的HOMO轨道是ψ_2,在成环状化合物反应中起关键作用的为ψ_2轨道,顺

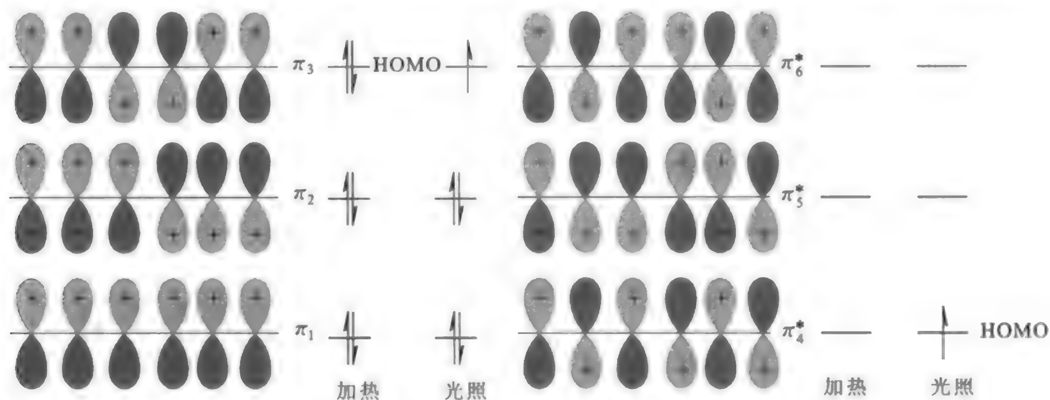


图17-6 己三烯加热或光照时的HOMO轨道

旋时对称性允许形成 σ 键，(Z,E)-2,4-己二烯转化成顺-3,4-二甲基环丁烯；而对旋是对称性禁阻的，不能形成 σ 键。按照前线轨道理论解释，单分子反应起作用的轨道是 HOMO，基态丁二烯的 HOMO 是 ψ_2，是 C_2 轴对称的，只能顺旋才能使位向相同的部分重合成键，关环后形成的 σ 键也是 C_2 轴对称的，如图 17-7 所示。

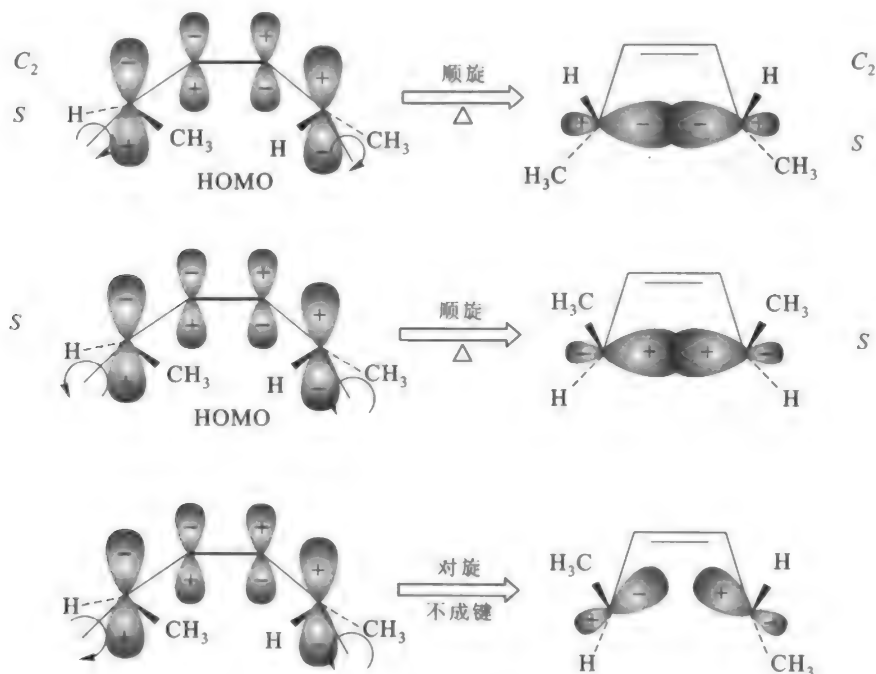
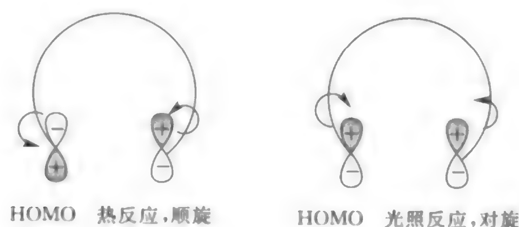


图 17-7 (Z,E)-2,4-己二烯顺旋形成顺-3,4-二甲基环丁烯

在光照的情况下，2,4-己二烯分子中一个电子从 ψ_2 跳到 ψ_3 中，这时 2,4-己二烯的HOMO 为 ψ_3，对旋时对称性允许形成 σ 键，(Z,E)-2,4-己二烯转化成一对反-3,4-二甲基环丁烯；而顺旋是对称性禁阻的，不能形成 σ 键。同理，按照前线轨道理论解释，单分子反应起作用的轨道是 HOMO，激发态丁二烯的 HOMO 是 ψ_3，是 σ_h 对称的，只能顺旋才能使位向相同的部分重合成键，关环后形成的 σ 键也是 σ_h 对称的，如图 17-8 所示。

电环化反应规律是：$4n(n=1,2,3\cdots)$ 个 π 电子的共轭多烯烃，其 HOMO 两端碳原子上 p 轨道的位相分别为



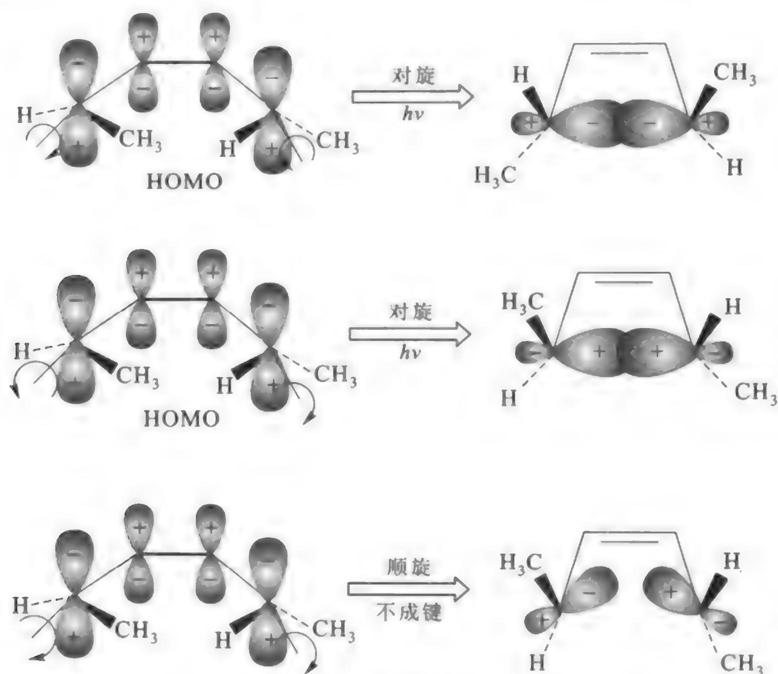
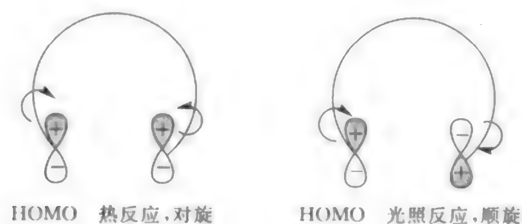


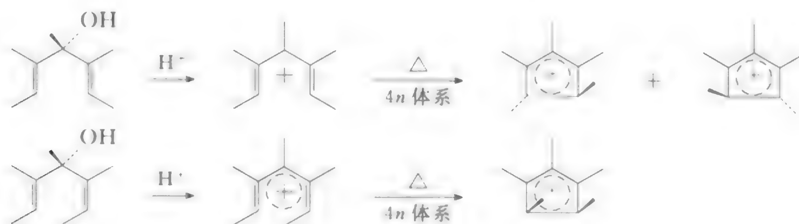
图 17-8　(Z,E)-2,4-己二烯对旋形成反-3,4-二甲基环丁烯

在热反应时，顺旋是对称性允许的，环化成环烯烃；在光照下反应时，对旋是对称性允许的，环化成环烯烃。$4n+2$(n=1,2,3…)个 π 电子的共轭多烯烃，其 HOMO 两端碳原子上 p 轨道的相位分别为



在热反应条件下，对旋是对称性允许的，环化成环烯烃；在光照条件下，顺旋是对称性允许的，环化成环烯烃。

反应体系如有电荷(正电荷或负电荷)，只要是共轭体系，也可以反应。例如：



思考题

请举例说明以下现象：

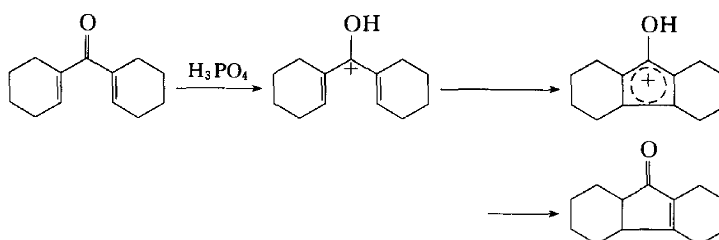
(1) 电环化反应必须是共轭烯烃，不共轭的双键不计电子数；

(2) 所有的双键均为 s－顺，s－反的双键不参加反应；

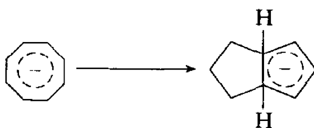
(3) 共轭电子可以是正电荷或负电荷；

(4) 电环化反应有时会产生对映体。

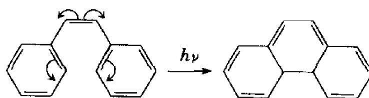
如二环己烯酮在酸性条件下顺旋环化，可看成是通过戊二烯正离子(4n)关环过程：



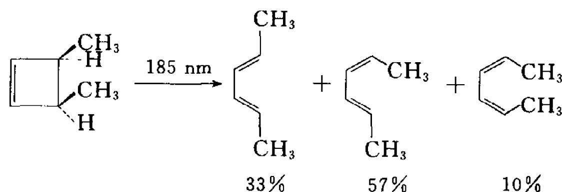
环辛二烯基锂经过对旋形成双环化合物是带负电荷(4n＋2)的例子。



顺二苯乙烯在光照下会关环形成二氢菲，同时破坏了两个苯环，可见获得的光能量之大。从苯的 Kekulé 式分析，这是一个 6 电子的关环反应。



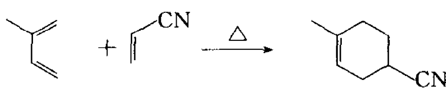
由于光具有巨大的能量，苯在光照下可以变成无芳香性的多环化合物。所以尽管 Woodward－Hofmann 规律对共轭烯烃的光化学产物的构型有了指导，存在例外也是不足为奇的。如顺二甲基环丁二烯在近红外光的照射下，主要生成以顺旋产物为主的混合物。



17.3　环加成反应

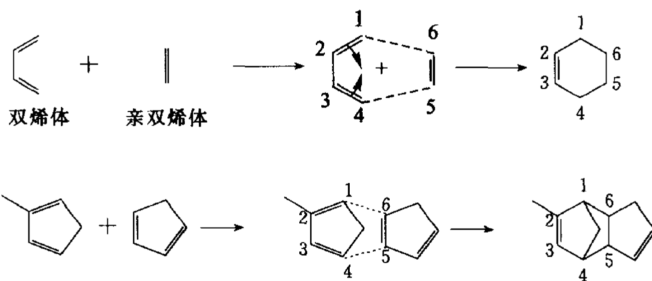
17.3.1　[4+2]环加成反应

环加成反应是两个分子间进行加成的协同反应。例如，共轭二烯烃与含有 C═C 双键或 C≡C 三键的不饱和化合物进行 1,4-环加成反应，生成六元环烯烃，称为 Diels-Alder 反应。它是德国有机化学 Diels 和 Alder 发现的(由此两人同时获得 1950 年诺贝尔化学奖)，又称为双烯合成反应。这一反应是可逆的，正向成环反应的温度较低，逆向开环反应的温度较高，是共轭二烯烃特有的反应。不论在理论上还是实际应用上，这一反应都有重要意义，也是合成六元环状化合物的重要方法。例如：

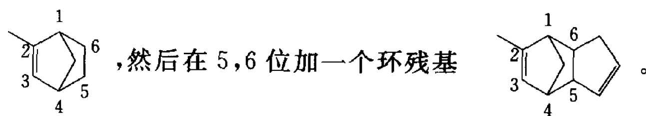


1. 双烯体与亲双烯体

通常把双烯合成反应中的共轭二烯烃称为双烯体，与其进行反应的不饱和化合物称为亲双烯体，其基本反应是形成六元环。对于复杂的反应，可将之看成六元环的取代产物。将双烯体和亲双烯体按下面方法标号：



先写出基本环，在 2 位加一个甲基，再在 1,4 位加一个亚甲基桥



2. 双烯体和亲双烯体的取代基团

(1) 当双烯体上有给电子基团时，会使其 HOMO 能量升高，而亲双烯体的不饱和碳原子上

连有吸电子基团时，会使它的 LUMO 能量下降，反应容易进行，见图 17-9 和图 17-10。

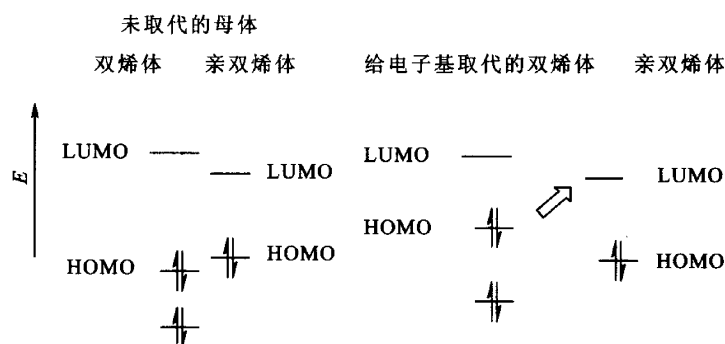


图 17-9 双烯体上有给电子基团其 HOMO 能量升高示意图

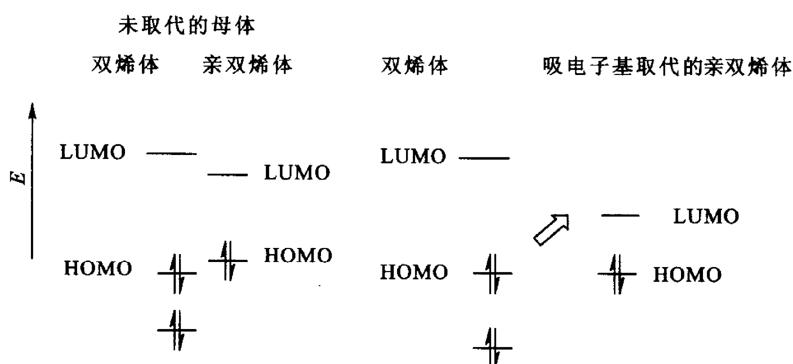
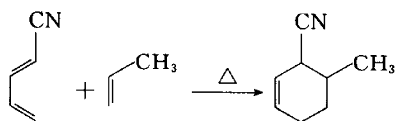
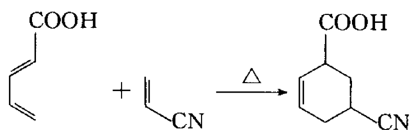


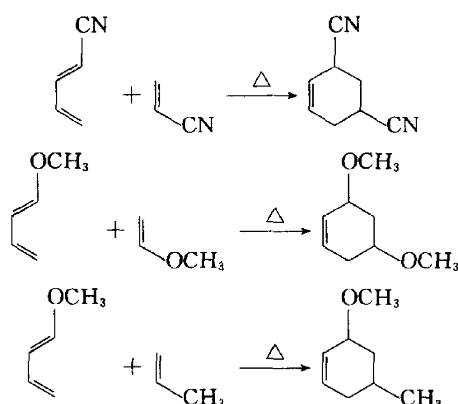
图 17-10 亲双烯体上有吸电子基团其 LUMO 能量下降示意图

(2) 当双烯体上有吸电子基团时，会使其 LUMO 能量下降，而亲双烯体的不饱和碳原子上连有给电子基团时，会使它的 HOMO 能量升高，反应也容易进行。



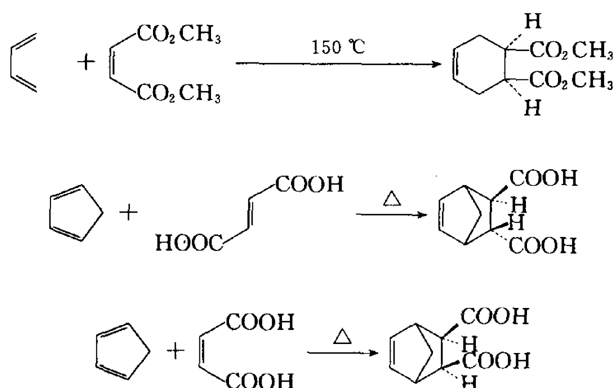
(3) 只有当双烯体及亲双烯体上的取代基均为给电子基或均为吸电子基时，间位产物才可能变为主要产物，但反应速率很慢。例如：



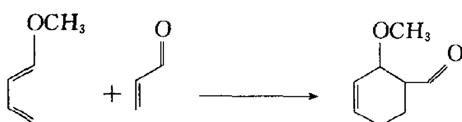


3. 产物的构型

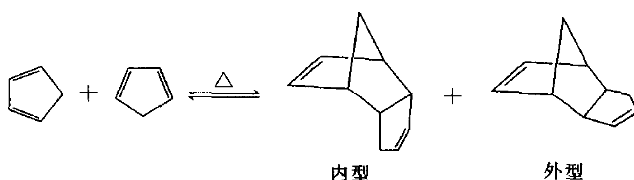
(1) 保持构型　在反应中保持双烯体和亲双烯体的构型(同向加成)。例如：

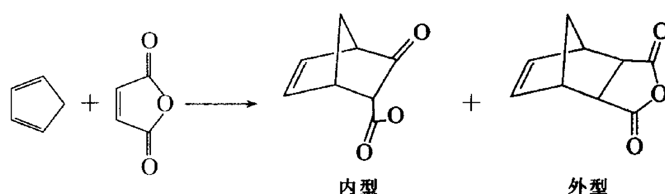


(2) 反应的定向选择性　取代的双烯体与取代的亲双烯体发生反应时，加成反应以不同的取向发生。但实际的产物中邻位、对位异构体是主要的，这种选择性称为定向选择性。例如，1-甲氧基丁二烯与丙烯醛反应，主要得到邻位产物：



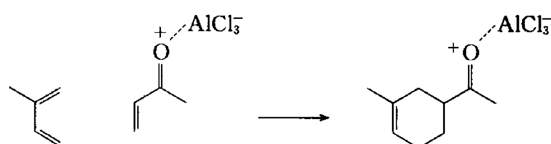
(3) 产物以内型为主　环戊二烯与环状亲双烯体反应的产物以内型为主。环戊二烯自身也能进行双烯合成，一分子为双烯体，另一分子为亲双烯体，这个反应很容易进行。在室温下放置环戊二烯就变成二聚环戊二烯，加热蒸馏后又分解成环戊二烯，可立即使用。其二聚体以内型为主。





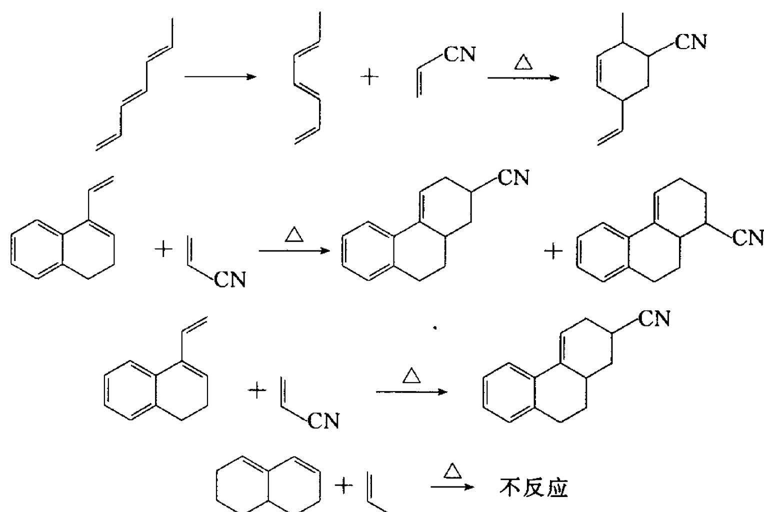
4. 催化剂对反应的影响

许多强的 Lewis 酸($AlCl_3$,BF_3 等)可催化 Diels–Alder 反应,这是因为 Lewis 酸与亲双烯体结合,降低了其 LUMO 的能量,使反应活化能下降,降低了反应的温度。



5. *s*-*cis* 型与 *s*-*trans* 型

在 Diels–Alder 反应中,不是所有共轭二烯烃都可作为双烯体。只有其构型是 *s*–*cis* 型的方可作为双烯体,如不是 *s*–*cis* 型,要将 *s*–*trans* 型通过旋旋 σ 轴,将之变成 *s*–*cis* 型。如果由于构型的原因不能将 *s*–*trans* 型变成 *s*–*cis* 型,则不能进行该类反应。例如:



6. 分子轨道理论解释

丁二烯和乙烯的分子轨道如图 17–11 所示。

从图 17–11 可以看出,丁二烯的 HOMO 和乙烯的 LUMO 或二烯的 LUMO 和乙烯的 HOMO位向相同,可以成键。丁二烯的 HOMO(ψ_2)与乙烯的 LUMO(π^*)对 σ_v 均是反对称的,丁二烯的 LUMO(ψ_3)与乙烯的 HOMO(π)对 σ_v 均是对称的。如图 17–12 所示。

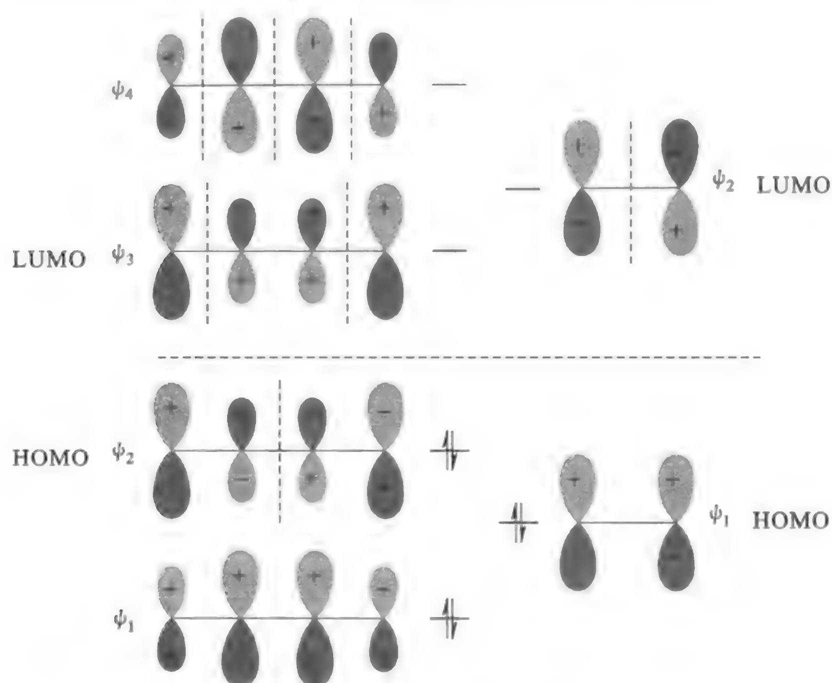


图17－11　丁二烯和乙烯的HOMO和LUMO

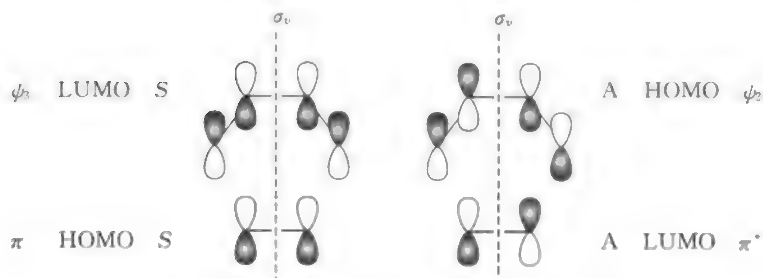


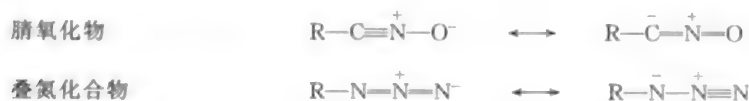
图17－12　丁二烯和乙烯分子轨道的对称性

该反应不会发生[2＋2]反应，因为乙烯的LUMO和HOMO是对称不匹配的。

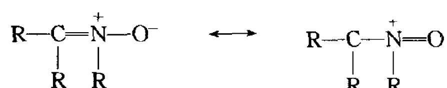
如果在光照条件下，不能发生[4＋2]环加成反应，这是由于双烯体和亲双烯体前沿轨道的相位不同，是对称性禁阻的。

7. 1,3－偶极环加成反应

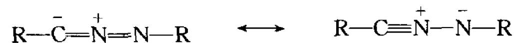
臭氧、重氮化合物和叠氮化合物等1,3－偶极化合物可看成为$4n$体系，它们与亲双烯体反应是对称允许的，生成五元杂环化合物。常见的1,3－偶极化合物如下：



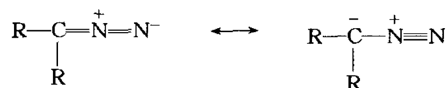
硝酮化合物

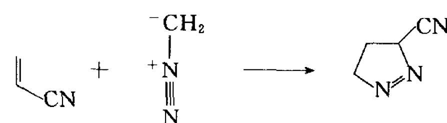


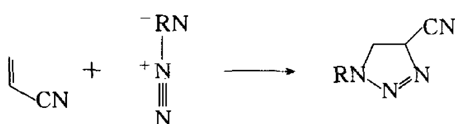
腈亚胺化合物

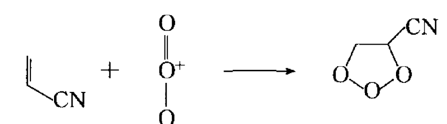


重氮烷化合物





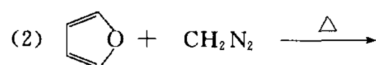


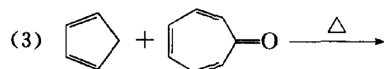


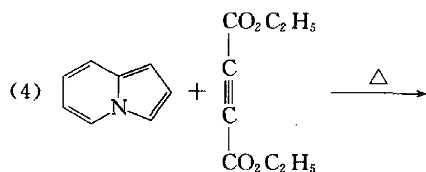
思考题

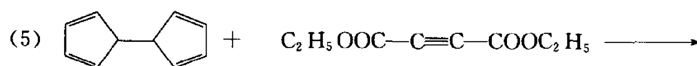
完成下列反应：

(1) 

(2) 

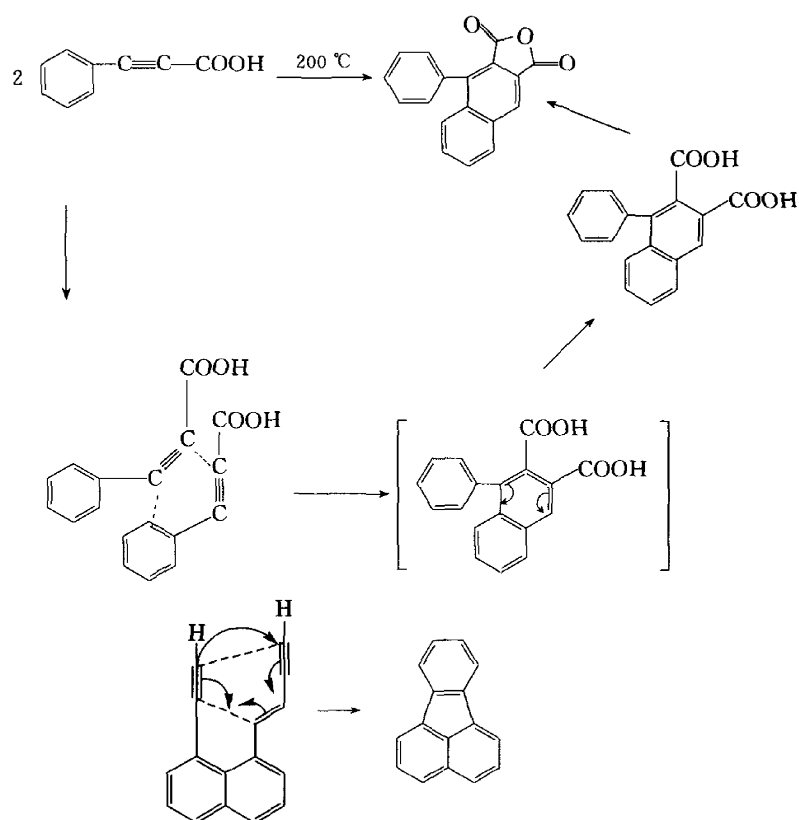
(3) 

(4) 

(5) 

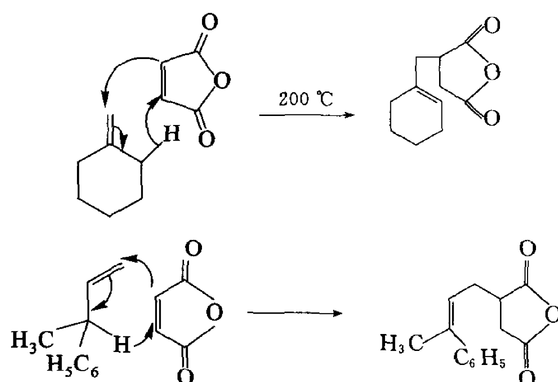
17.3.2 烯炔的环加成反应

这类反应是烯炔作为双烯体与炔烃加成，生成苯环的反应。例如：

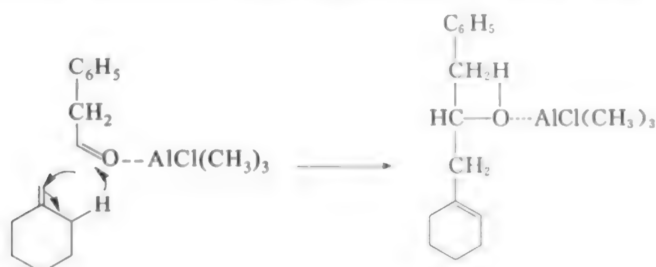


17.3.3 Diels－Alder 烯加成反应

单烯烃与带有吸电子基团的亲双烯体通过氢的迁移生成加成产物，该反应被称为烯加成反应(ene reaction)，也称为 Diels－Alder 烯加成反应，该反应所需温度比双烯与亲双烯体的加成要高一些。



羰基也可以发生 Diels－Alder 烯加成反应，该反应可用烷基铝作催化剂。



17.3.4 [2+2]环加成反应

最简单的[2+2]环加成反应是乙烯与乙烯的加成反应，在加热时，由于 HOMO 与 LUMO 的对称性不匹配，不能反应；在光照时，激发态的 HOMO 与基态的 LUMO 的对称匹配，能发生反应，见图 17－13。

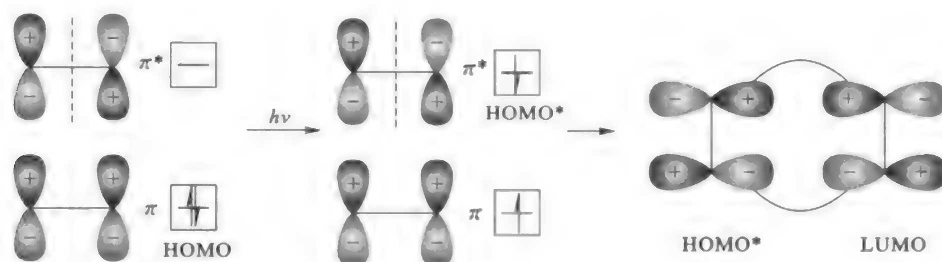
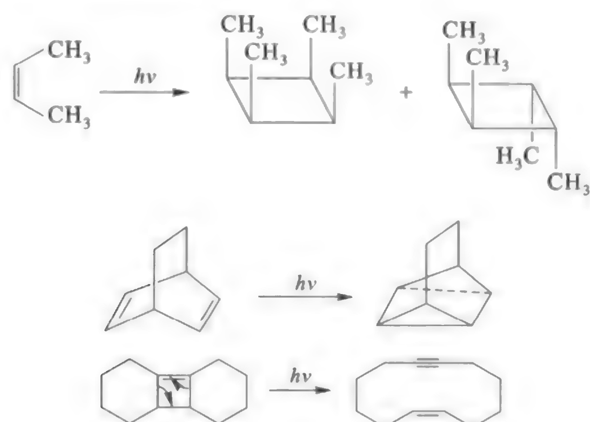
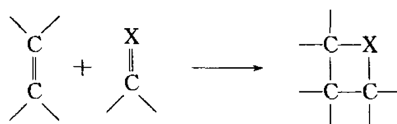


图 17－13 [2+2]环加成反应

下面是一些[2+2]环加成反应的例子：



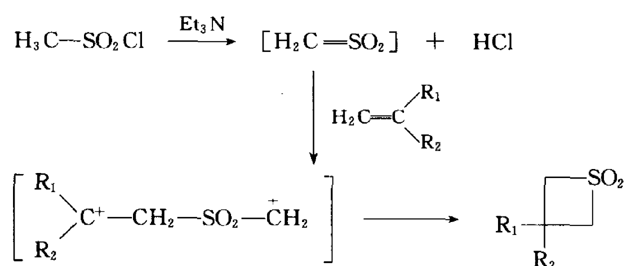
一个含碳－碳双键(或三键)的化合物，与含杂原子的不饱和分子发生环化反应，得较好产率的四元杂环，通式如下：



式中，X＝O，S，NH 等。

这一类型的环加成有的是协同反应，有的则不一定是协同进行的，随反应物的结构和反应条件而异，但都是[2+2]型的。

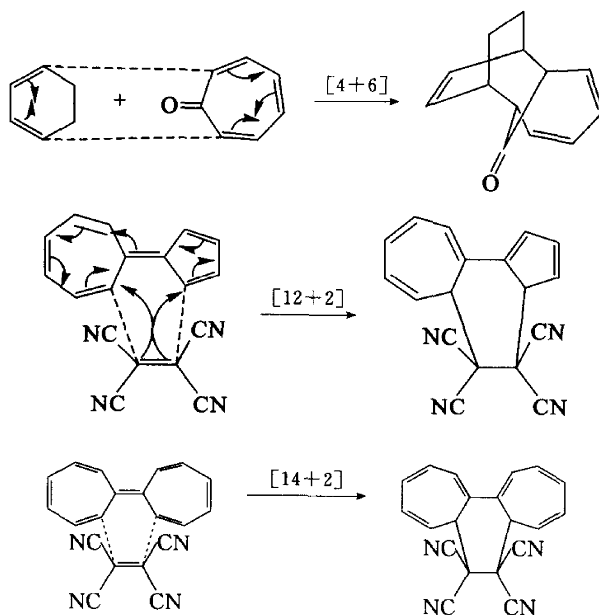
通过[2+2]型的环加成反应而生成环丁砜衍生物。例如：

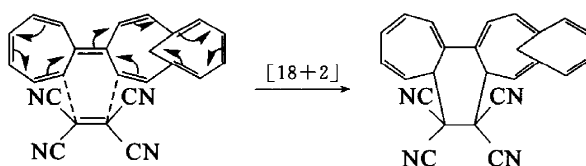


式中，R_1 或 R_2＝CH_3，C_6H_5，OCH_3。

17.3.5　其他环加成反应

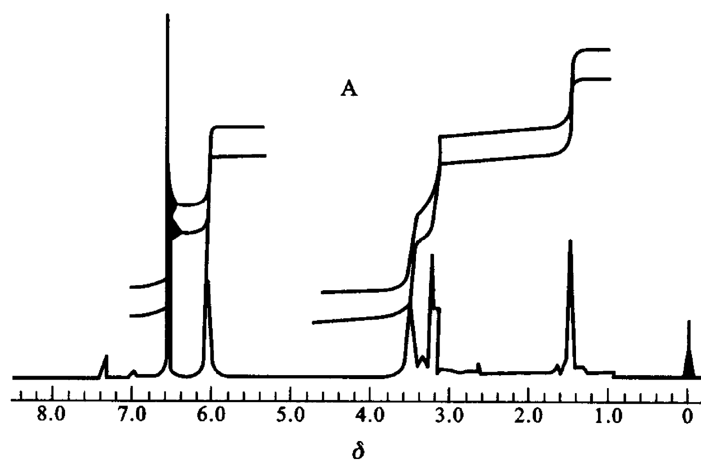
除[2+2]、[4+2]的环加成反应外，还有如[2+8]、[4+6]等环加成反应。注意[6+4]的环加成反应得到的是外型为主的产物，这与[4+2]的环加成反应得到的是内型为主的产物不同。例如：

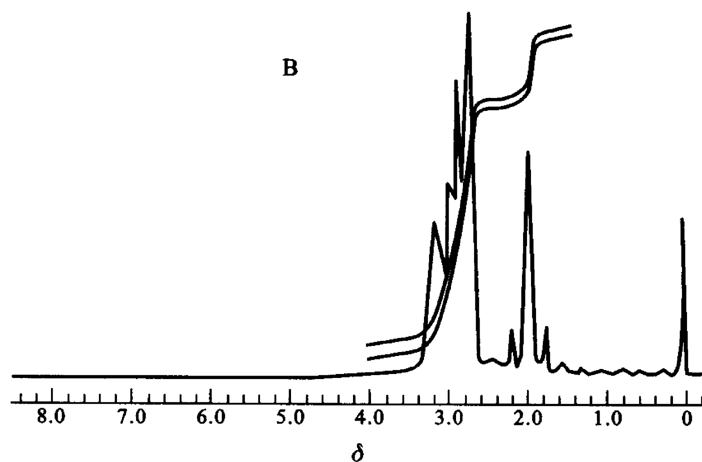




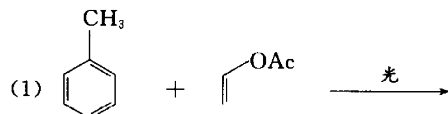
思考题

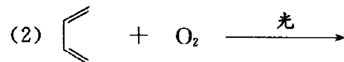
1. 对苯醌与环戊二烯加成生成 A，A 经过光照生成 B，A、B 分子式相同，其[1]HNMR 如下，写出 A、B 的结构式。

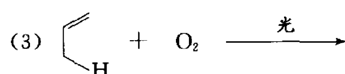


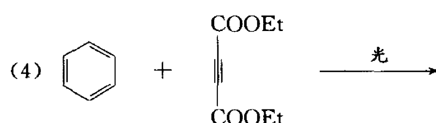


2. 完成下列反应：

(1) 

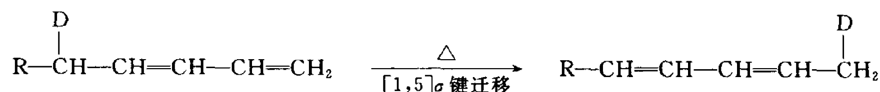
(2) 

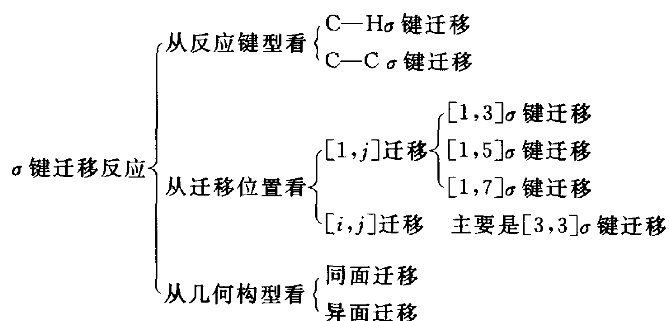
(3) 

(4) 

17.4 σ键迁移

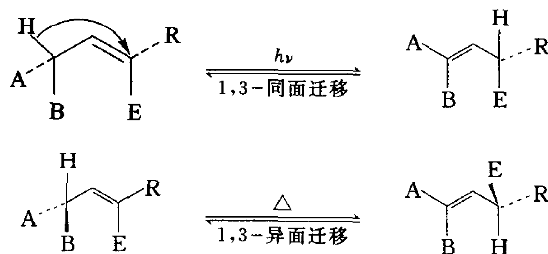
双键或共轭双键体系相邻碳原子上的σ键迁移到另一个碳原子上去，同时共轭键发生转移的反应叫做σ迁移反应。





17.4.1 [1,3]σ-H迁移

[1,3]σ-H迁移在加热时发生异面迁移；光照时发生同面迁移：



通常可以认为反应是烯丙基自由基和H自由基的产生与双键和C—H键的生成是协同进行的。反应与烯丙基的HOMO的对称性相关，如图17-14所示。

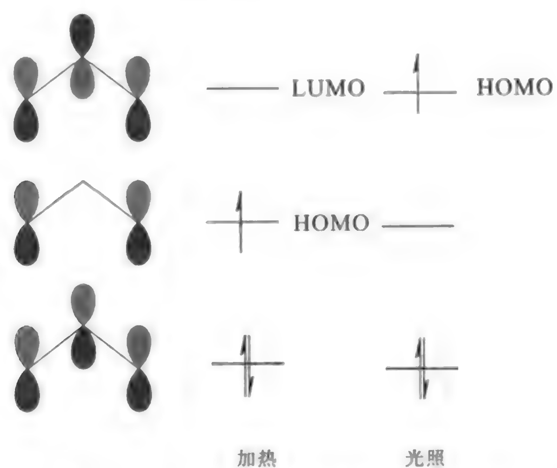
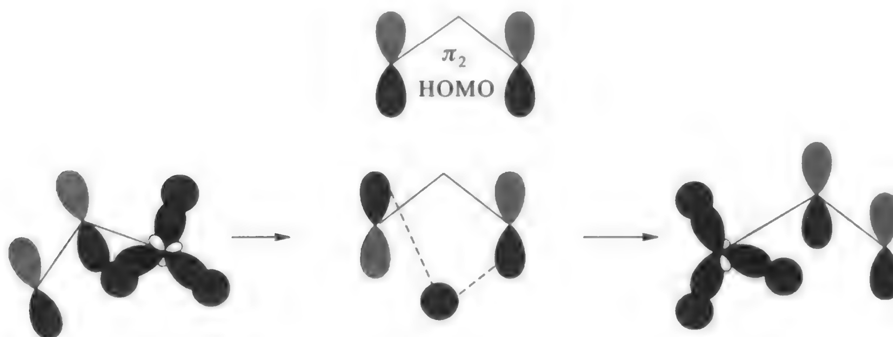
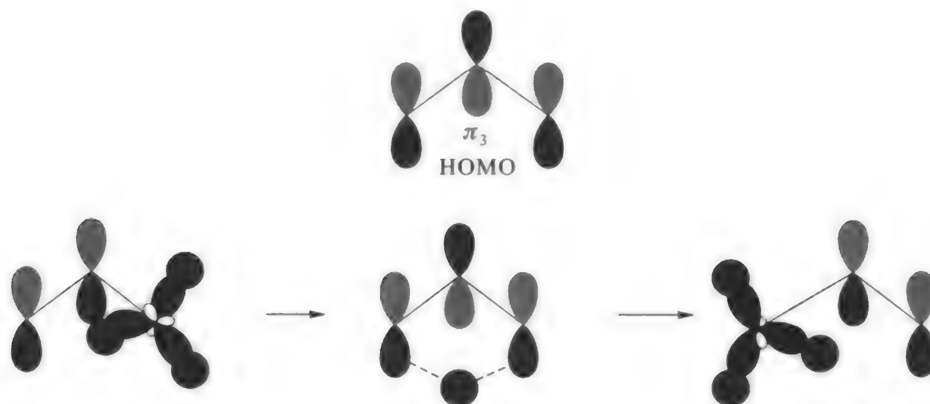


图 17-14 烯丙基加热或光照时的 HOMO

在加热时，烯丙基的 HOMO 为 π_2，发生异面迁移：

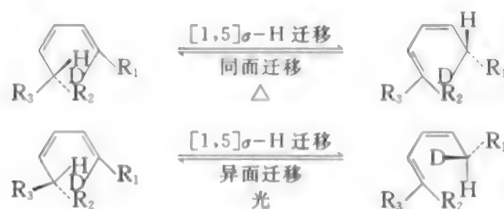


在光照时，烯丙基的 HOMO 为 π_3，发生同面迁移：



17.4.2 [1,5]σ-H 迁移

[1,5]σ-H 迁移在加热时发生同面迁移；光照时发生异面迁移：



通常可以认为反应是戊二烯基和 H 自由基的产生与双键和 C—H 键的生成是协同进行的。反应与戊二烯基的 HOMO 的对称性相关，如图 17-15 所示。

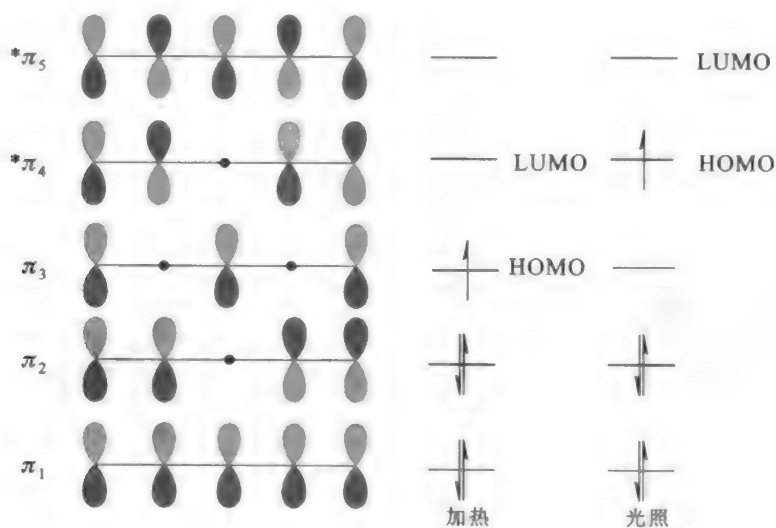
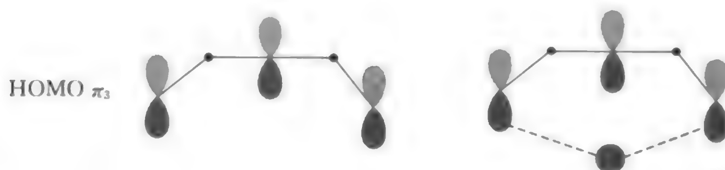


图 17-15 戊二烯基加热或光照时的 HOMO

加热时，戊二烯基的 HOMO 是 π_3。同面迁移是对称允许的：



光照时，戊二烯基的 HOMO 是 π_4。异面迁移是对称允许的：

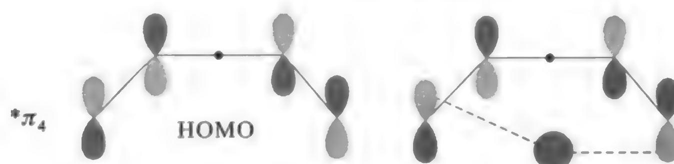


表 17−2 列出了总结出来的[1,*j*]σ 键迁移规律。

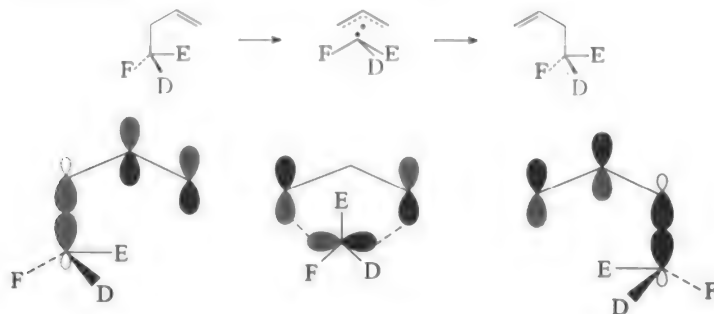
表 17−2 [1,*j*]σ−H 迁移规律

迁移种类	迁移方式	
[1,*j*]	加热	光照
[1,3]	异面迁移	同面迁移
[1,5]	同面迁移	异面迁移
[1,7]	异面迁移	同面迁移

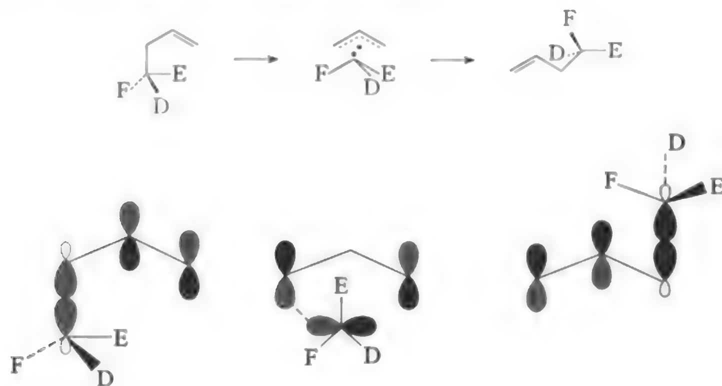
17.4.3 σ−碳迁移

σ−碳迁移比氢迁移复杂得多,因为不仅可以发生同面迁移和异面迁移,而且由于碳的自由基可用两头去结合,形成构型保持或构型翻转的产物。

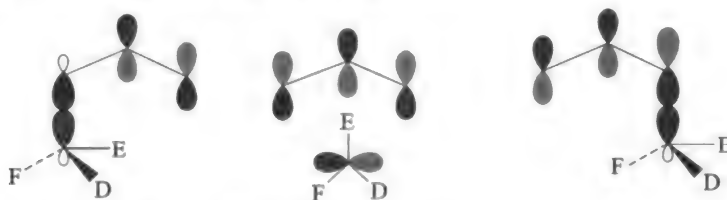
(1) 在加热时,HOMO 是 π_2,同面迁移,构型翻转:



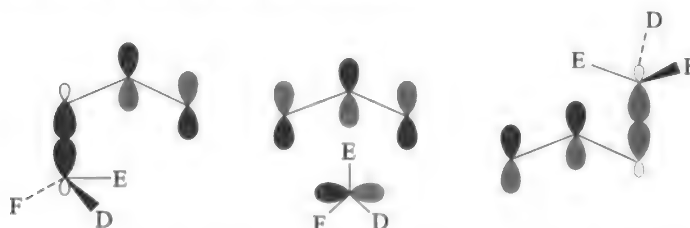
(2) 在加热时,HOMO 是 π_2,异面迁移,构型保持:



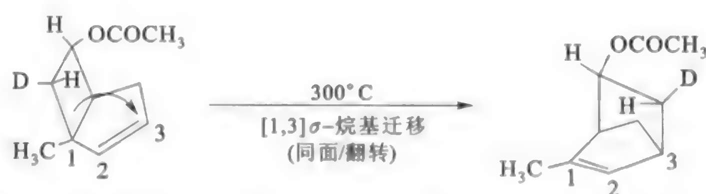
(3) 在光照时，HOMO是π_3，同面迁移，构型保持：



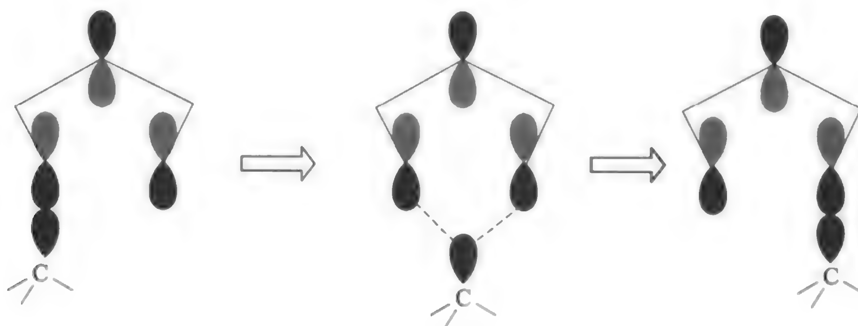
(4) 在光照时，HOMO是π_3，异面迁移，构型翻转：



大量数据说明，[1,3]σ-烷基迁移(热反应，同面迁移，构型翻转)实验事实与理论推测是一致的。例如：



对[1,5]σ-烷基迁移，加热条件下，同面迁移是轨道对称性允许的，且碳原子的构型在迁移前后保持不变。



例如：

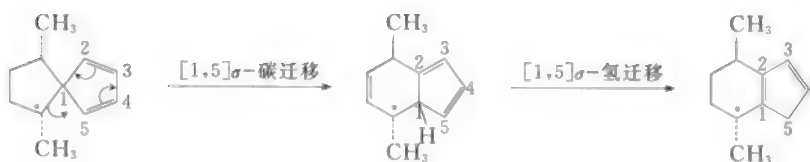


表 17-3 给出了[1,j]σ-烷基迁移中结出来的规律。

表 17-3 [1,j]σ-烷基迁移规律

迁移种类	迁移方式	
[1,j]	加热	光照
[1,3]	同面翻转	同面保留
[1,5]	同面保留	同面翻转
[1,7]	同面翻转	同面保留

17.4.4 [3,3]σ-烷基迁移

[3,3]σ-烷基迁移主要是 Claisen 重排和 Cope 重排。详见 18.5.2 和 18.5.3。

17.4.5 [5,5]σ-烷基迁移

[5,5]σ-烷基迁移不如[3,3]σ-烷基迁移常见,但它也是很容易进行的反应。例如:

[3,3]σ-烷基迁移

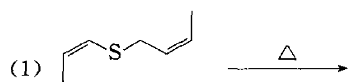
[5,5]σ-烷基迁移

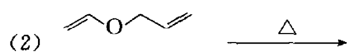
其反应历程为

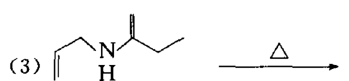
下面的反应也是发生了[5,5]σ-烷基迁移:

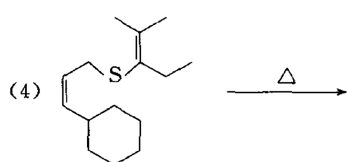
思考题

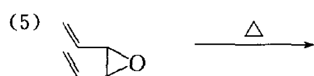
1. 试完成下列反应:

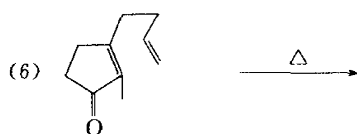
(1) 

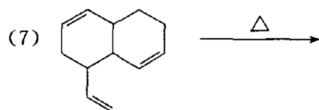
(2) 

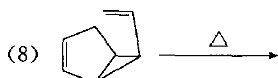
(3) 

(4) 

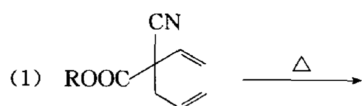
(5) 

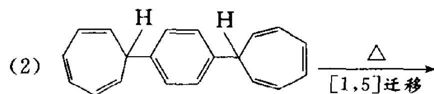
(6) 

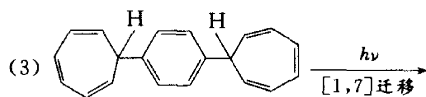
(7) 

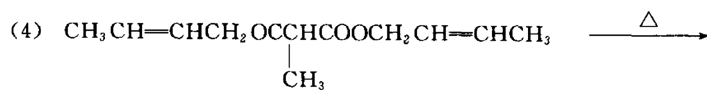
(8) 

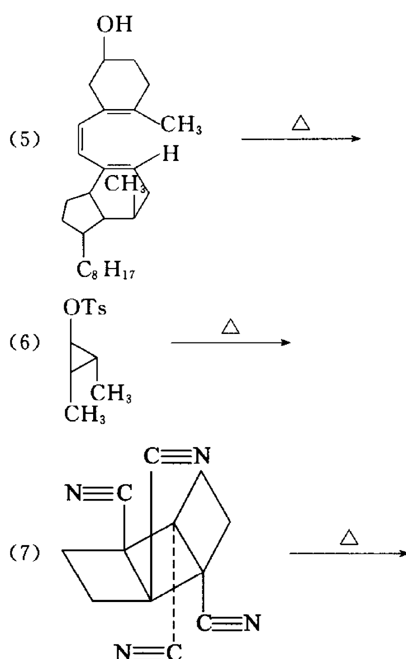
2. 试完成下列反应：

(1) 

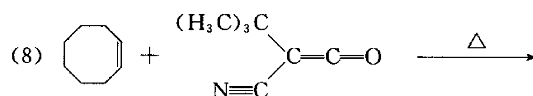
(2) 

(3) 

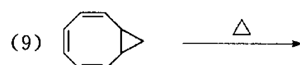
(4) 



Bellus D, Mez H C, Rihs G. J Am Chem Soc. 1974, 96: 5007.

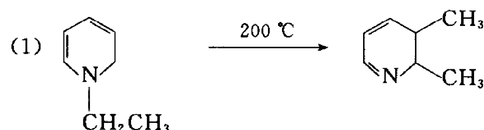


Weyler W, Byrd L R, Caserio M C. J Am Chem Soc. 1972, 94: 1027.

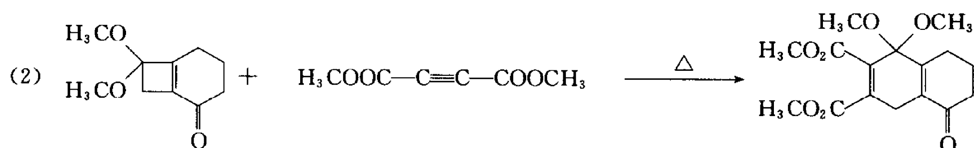


Grimme W. J Am Chem Soc. 1973, 95: 2381.

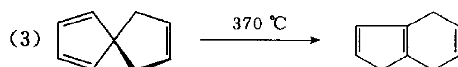
3. 写出下列反应可能的反应历程。



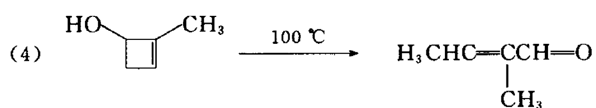
Hasan I, Fowler F W. J Am Chem Soc. 1978, 100: 6696.



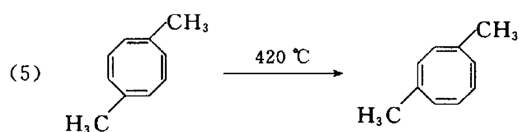
Boeckman R K, Delton M H, Nagasaka T. J Org Chem. 1977, 42: 2946.



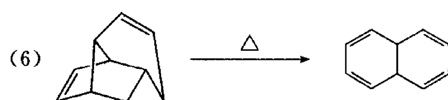
Semelghack M F, Weller H N, Foos J S. J Am Chem Soc. 1977, 99: 292.

(4) 

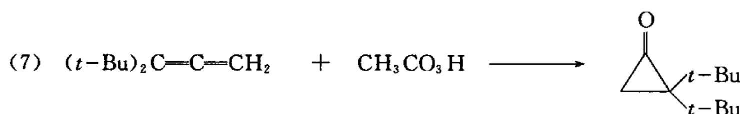
Jefford C W, Boschung A F, Rimbault C G. Tetrahedron Lett. 1974:3387.

(5) 

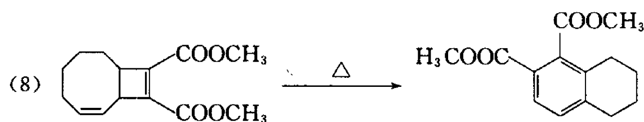
Paquette L A, Oku M. J Am Chem Soc. 1974, 96:1219.

(6) 

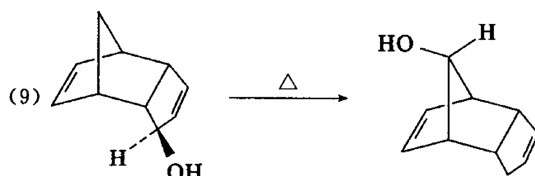
Jones M, Reich S D, Scott L T. J Am Chem Soc. 1970, 92:3118.

(7) 

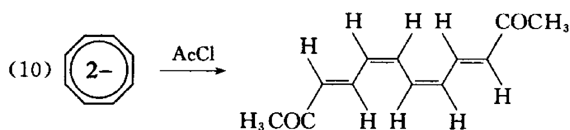
Crandall J K, Machleder W H. J Am Chem Soc. 1968, 90:7292.

(8) 

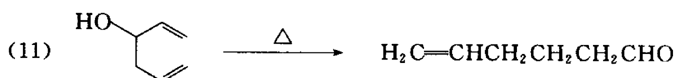
McConaghy J S, Bloomfield J J. Tetrahedron Lett. 1967:3719.

(9) 

Woodward R B, Katz T J. Tetrahedron. 1959, 5:70.

(10) 

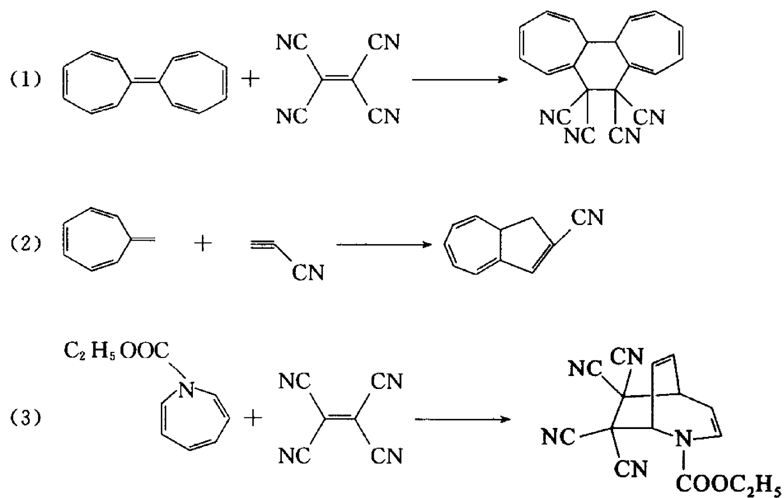
Cantrell T S, Shechter H. J Am Chem Soc. 1967, 89:5868.

(11) 

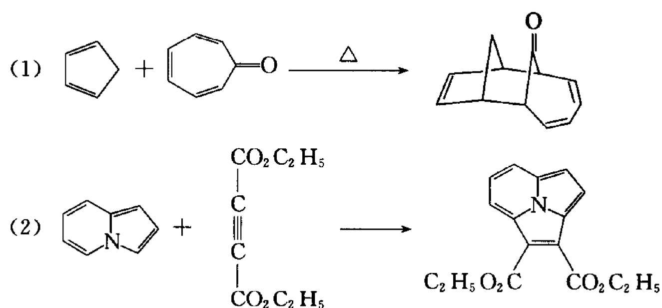
Viola A, Levasseur L. J Am Chem Soc. 1965, 87:1150.

习　题

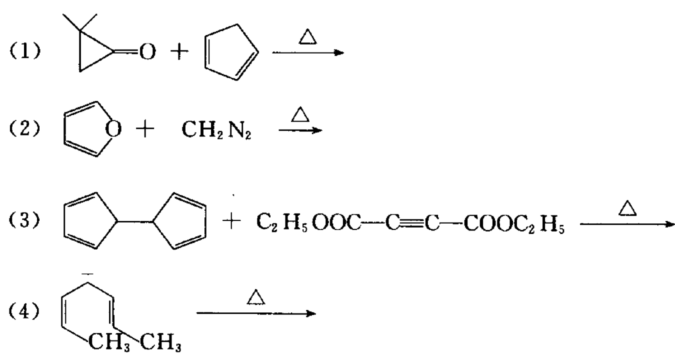
1. 判断下列反应类型：

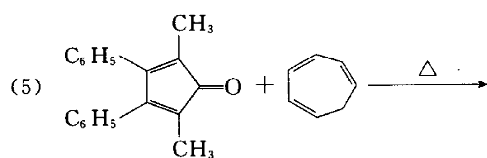


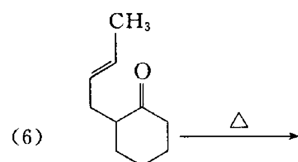
2. 指出下列反应的机理：

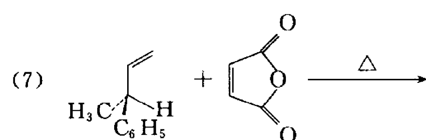


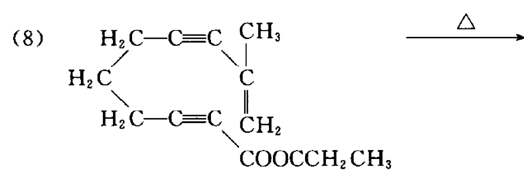
3. 完成下列反应，写出中间过程或电子转移情况：

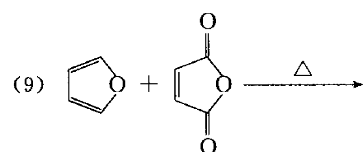


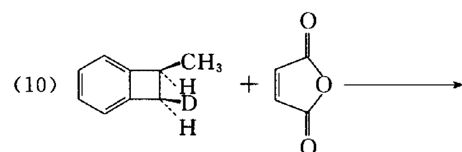
(5) 

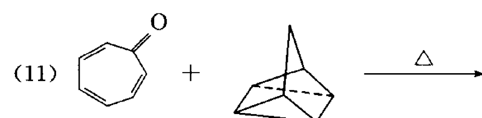
(6) 

(7) 

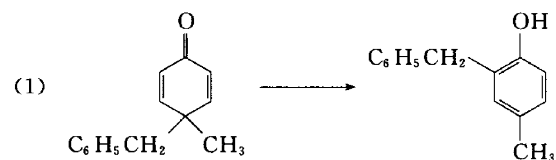
(8) 

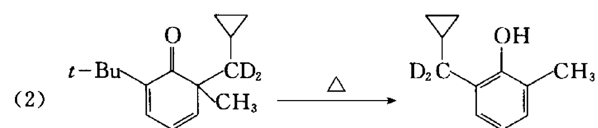
(9) 

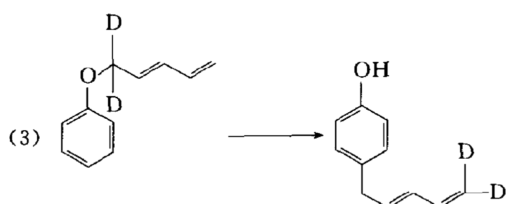
(10) 

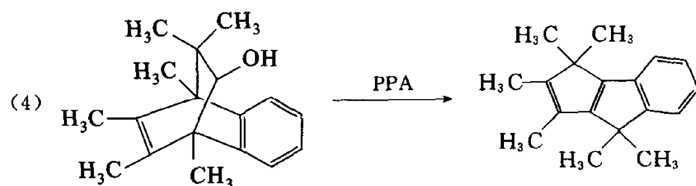
(11) 

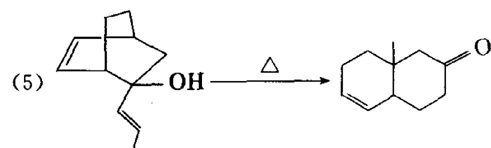
4. 描述下列反应的过程：

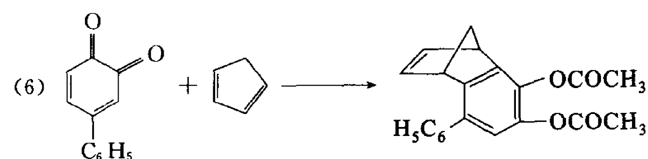
(1) 

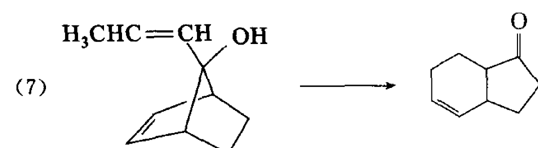
(2) 



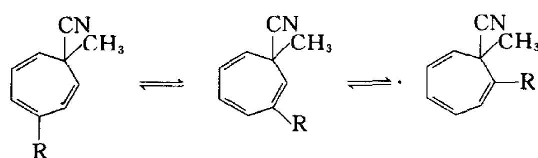




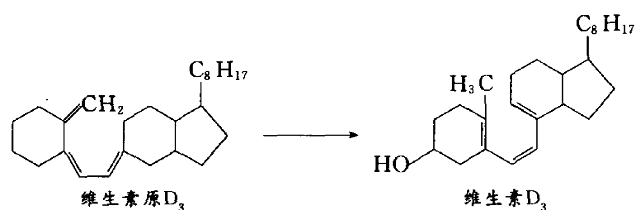




5. 1,3,5-环庚三烯在加热时，处于双键上的烷基会频繁地在双键各个键上游动被称为游动重排，试描述它的反应机理：



6. 在生物体内，维生素原 D_3 到维生素 D_3 发生了下列转化。试提出反应机理。



习题参考答案

1. 解：

(1) [14+2]的环加成反应

(2) [8+2]的环加成反应

(3) [6+2]的环加成反应

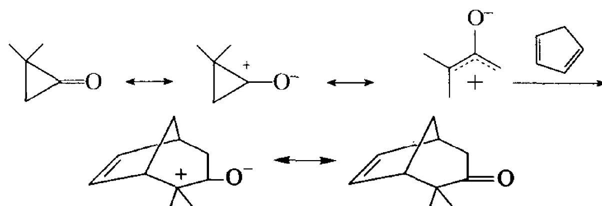
2. 解：

(1) [4+6]的环加成反应

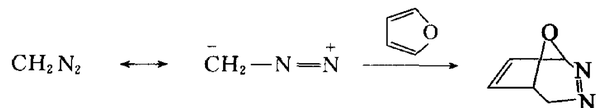
(2) [8+2]的环加成反应

3. 解：

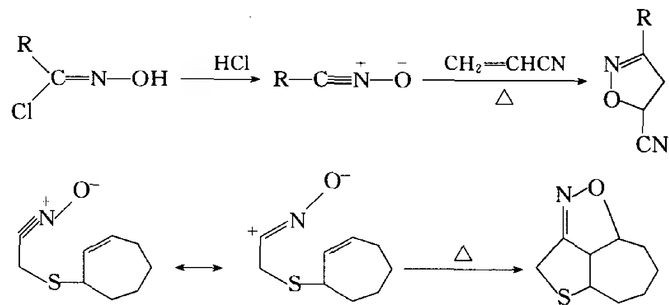
(1) [4+2]的环加成反应：



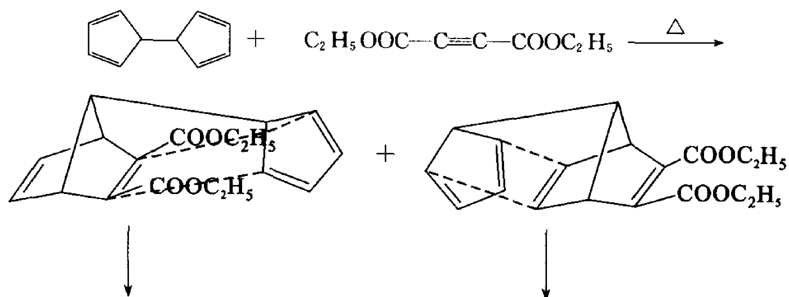
(2) 杂原子参与的[2+4]的环加成反应

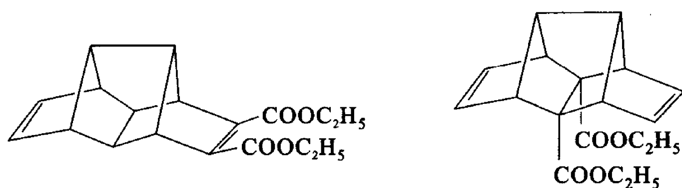


类似的反应还有：

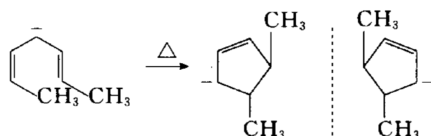


(3) Diels-Alder 反应

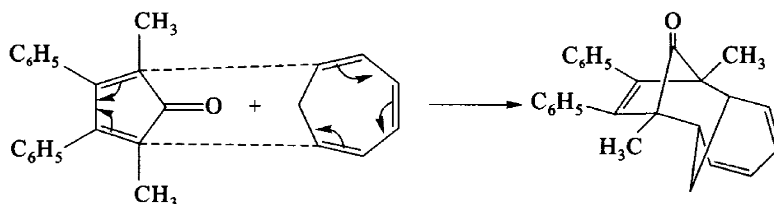




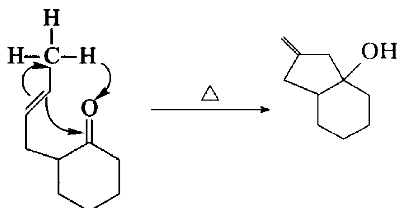
(4) 这是一个带有负电荷的电环化反应，将负电荷计为 2 个电子，体系为 6 个电子，是 $4n+2$ 体系，加热对旋，得到一对反式对映体。注意易错的想法是将电子数算错或少写一个异构体。



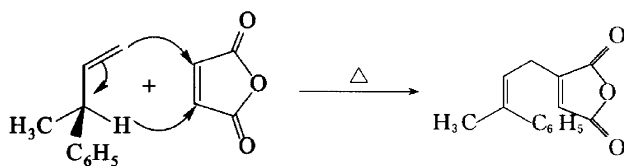
(5) 这是一个[4+6]的 Diels-Alder 反应。



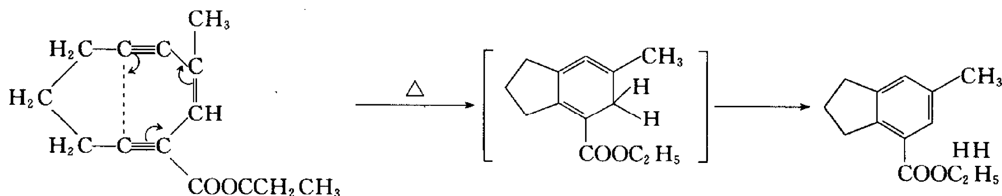
(6) 这是一个以羰基代替双键的 ene 反应。



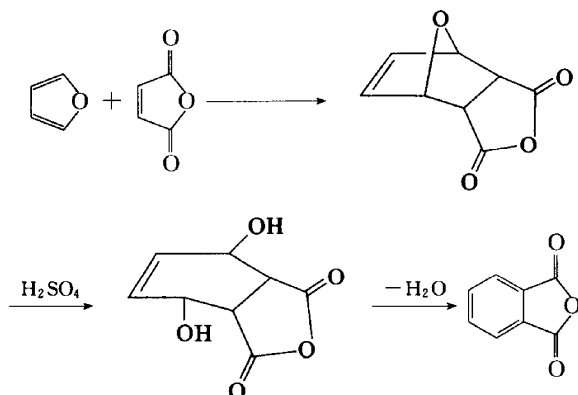
(7) 这是一个烯的 Diels-Alder 反应。



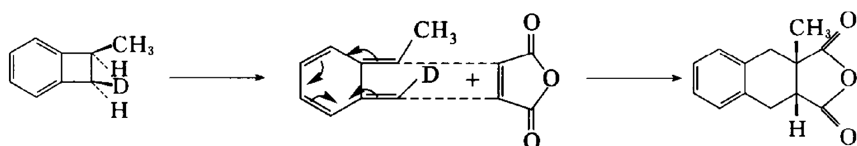
(8) 这是一个烯炔，为双烯体的 Diels-Alder 反应。



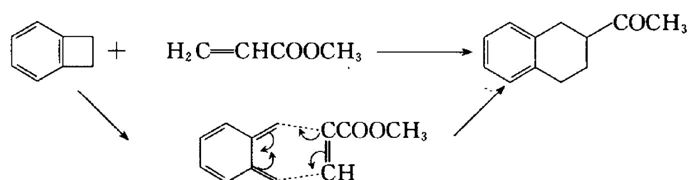
(9) 通过[4+2]的 Diels－Alder 反应，再脱去水重排得到目标物。



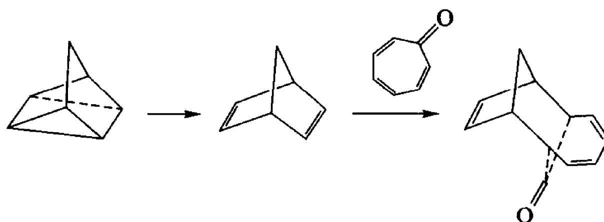
(10) 先开环再关环。这是一个[8+2]的环加成反应。



下面的反应也是先开环再关环的[8+2]环加成反应。

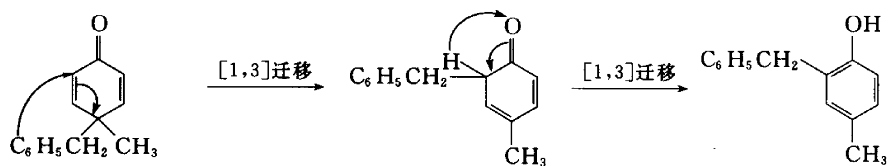


(11) 在加热下，桥环先开环生成二烯，然后和环庚三烯酮发生[2+6]的环加成反应。

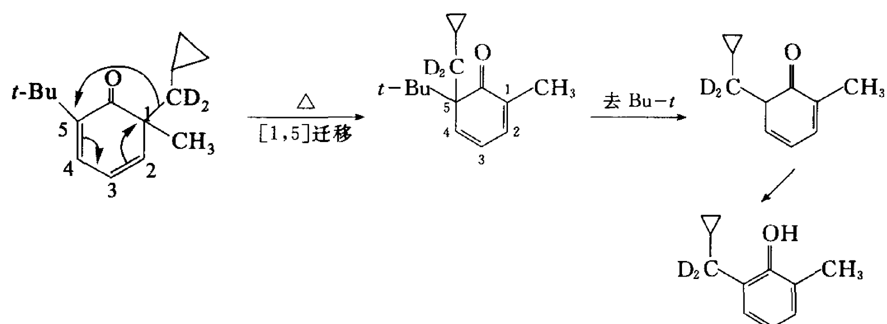


4. 解：

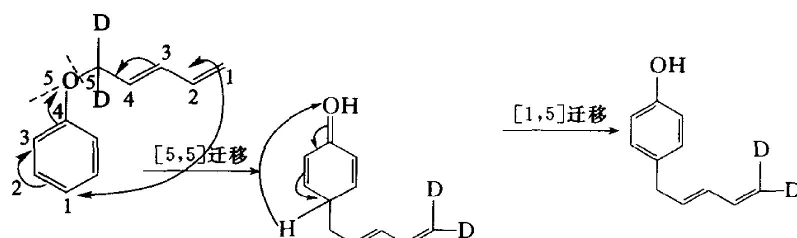
(1) [1,3]迁移



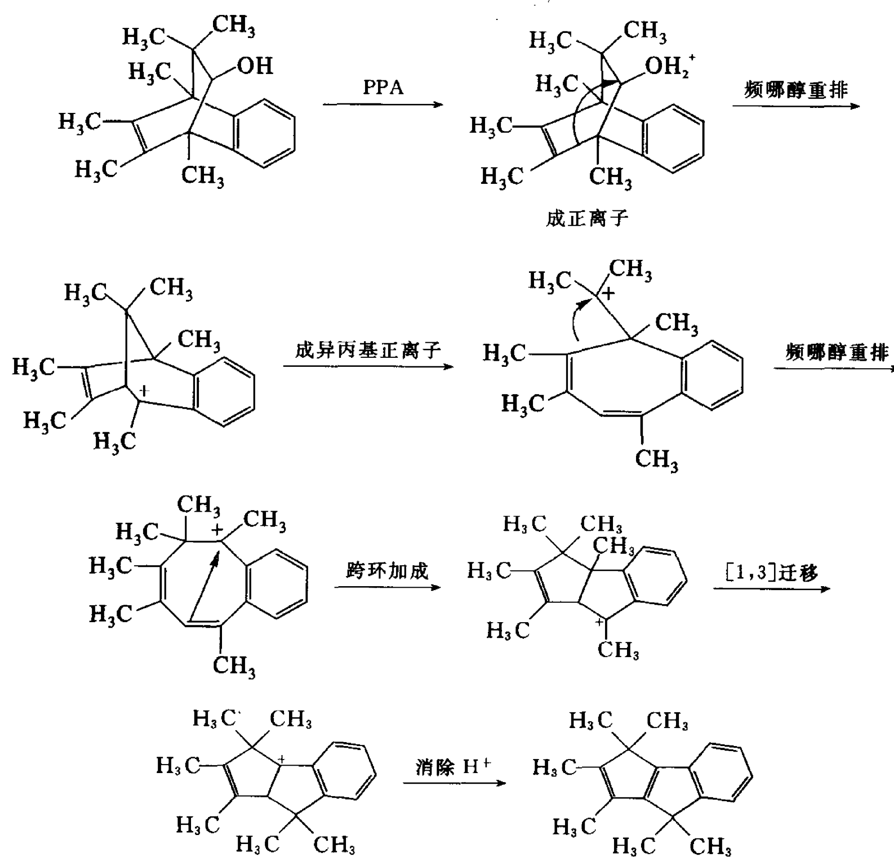
(2) [1,5]迁移



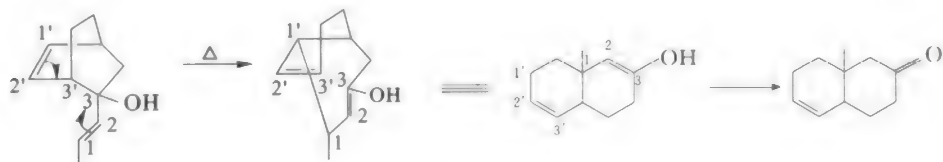
(3) 这是一个少见的[5,5]σ迁移反应，5,5断裂，1,1相连，双键移位。



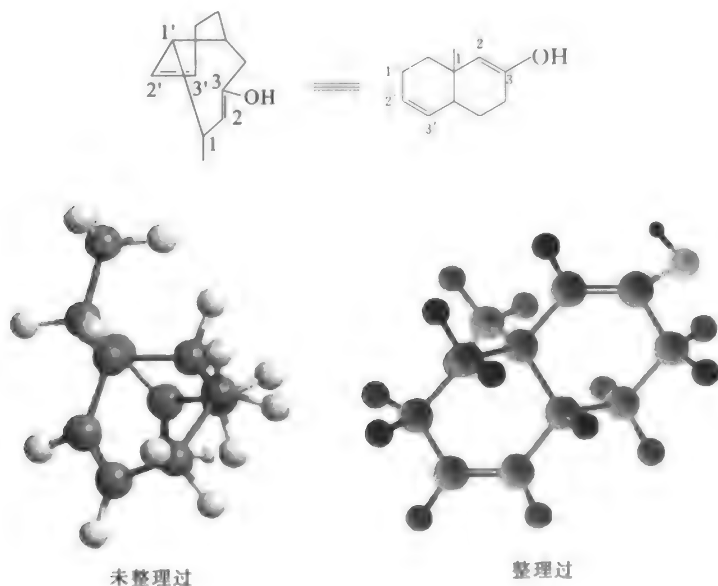
(4) 这是一个少见的包括频哪醇重排、[1,3]迁移和跨环加成的反应。详解如下：



(5) 这是一个[3,3]迁移反应,利用"3,3 断裂,1,1 相连,双键移位 2,3"的口诀,很容易解决这类问题。对于结构复杂的变换,有时不容易看出它们之间的转换。利用 ChemDram8.0 的三维图,可以帮助我们解决这个问题。

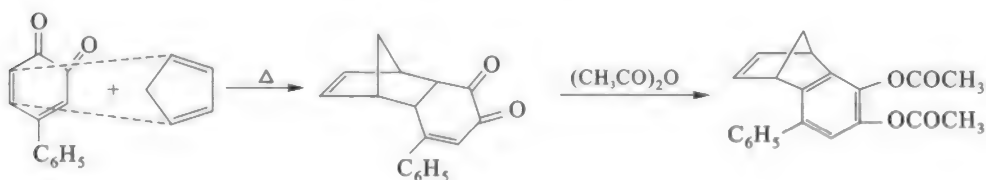


下面的转换比较难看出来,借助 ChemDram 8.0 的三维图,我们可以一目了然。从两个整理过的和未整理过的图中可以清楚地看出。

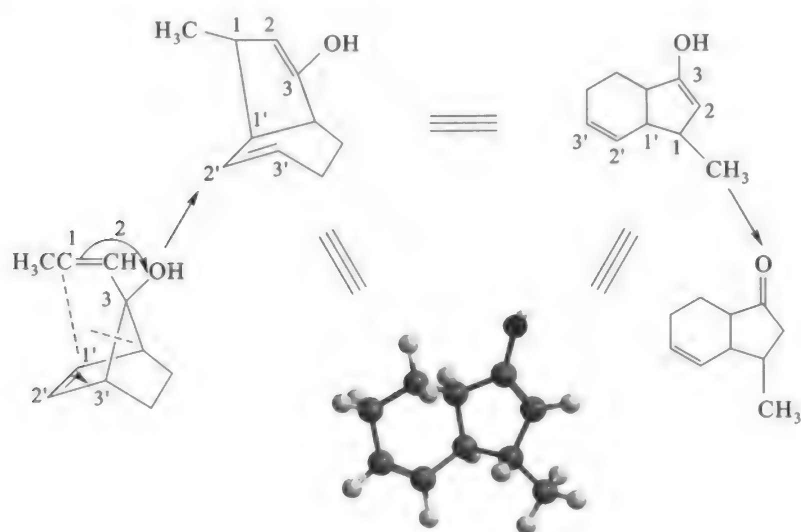


从整理过的图中可以看出双键的位置和甲基的位置。用 ChemDram 10 的三维图的操作如下:先将画的结构图 Copy 到三维图中,出现未整理过的三维图,点击 MM2 中的最小能量,即可出现整理过的三维图。

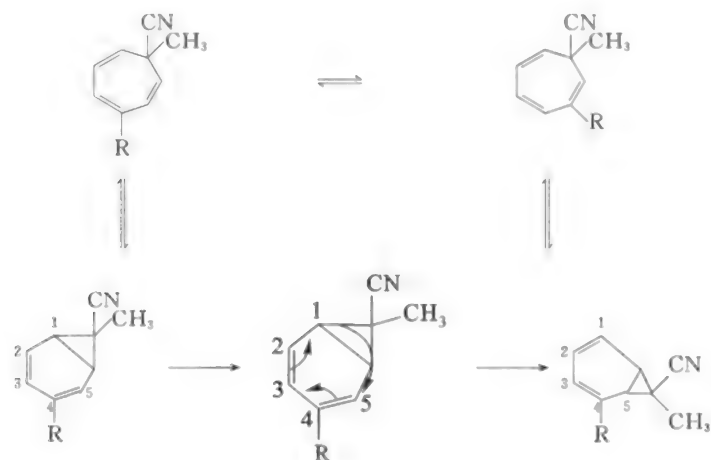
(6) 此反应先发生了 Diels-Alder 反应,接着进行了酰化反应。



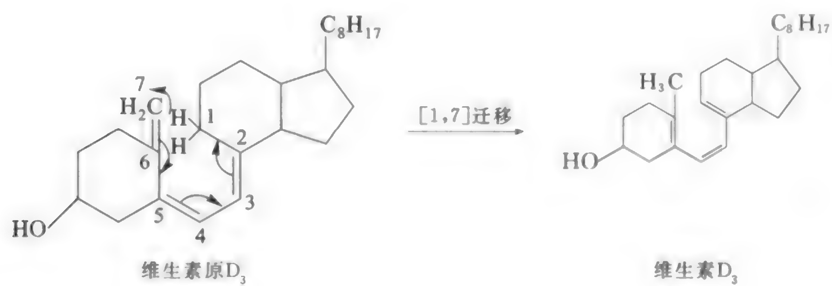
(7) 这是一个[3,3]迁移反应,利用"3,3 断裂,1,1 相连,双键移位 2,3"的口诀,很容易解决这类问题。对于结构复杂的变换,有时不容易看出它们之间的转换。利用 ChemDram 10 的三维图,可以帮助我们解决这个问题,得到的化合物构型是顺式的。



5. 解：该反应被认为是先发生电环化反应生成降蒈二烯，而后三元环中的一个键发生[1,5]迁移反应，所以实际上是烷基不动，环丙基在移动。

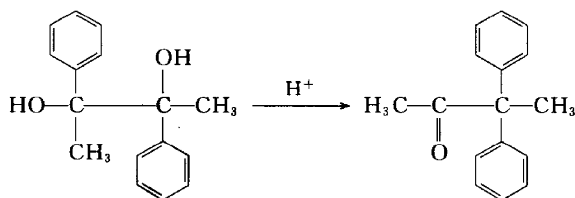


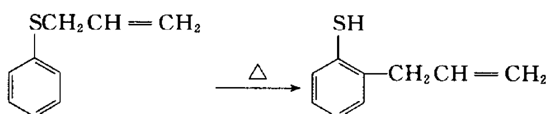
6. 解：发生了[1,7]迁移反应：

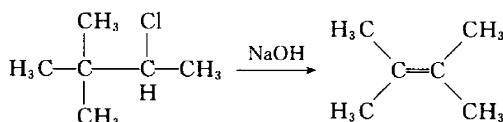


第 18 章　分子重排反应

在大多数有机反应过程中，反应物分子的官能团发生变化，其余部分没有变动，即分子的碳架不发生改变。但也有一些有机化学反应，碳架发生改变，甚至环的大小发生变化，这样一些反应称为分子重排反应。







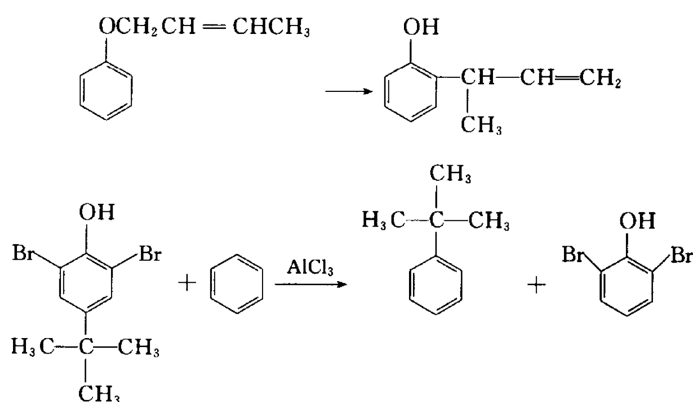
18.1　重排反应的分类

最普通的一种分子重排反应是反应物分子中的迁移基团，在分子内从一个原子转移到另一个原子上，包括 1,2-迁移、1,3-迁移以及 α,ω-迁移等。重排反应通常可分成以下五种类型：

18.1.1　分子内重排及分子间重排

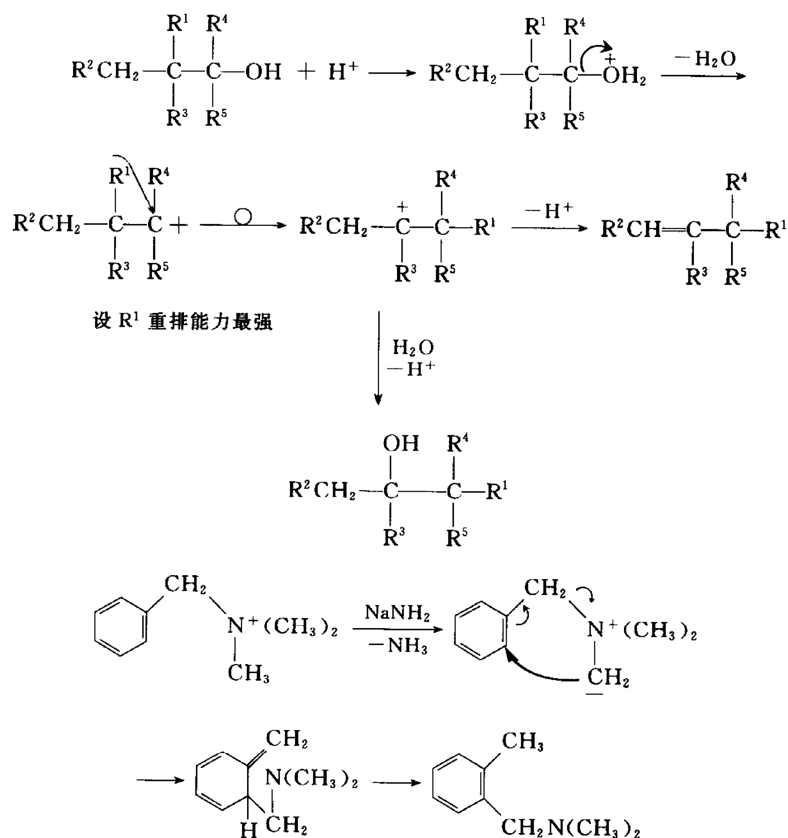
分子内重排发生于反应物分子内部，在重排过程中，迁移基团只是从分子中一部分转移到另一部分，但始终没有脱离开反应物分子而裂解下来。分子间重排则与普通的先分解再结合的反应类似，在重排过程中，迁移基团先从反应物分子中的迁移始点脱离，然后再与分子中的迁移终点结合。

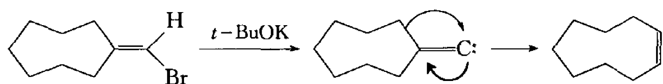
显然分子间重排反应比较容易受反应条件的影响，而且当有其他的化合物存在时，也可能发生不同的反应。所以，一般判断重排反应是分子内重排还是分子间重排并不很困难。通过加入不同结构的重排反应物，看有无交叉重排产物生成；或通过旋光性重排反应物观察重排过程，看迁移基团有无构型的变化，都可以进行判断。下面的例子依次为分子内重排及分子间重排。



18.1.2 按反应历程分类

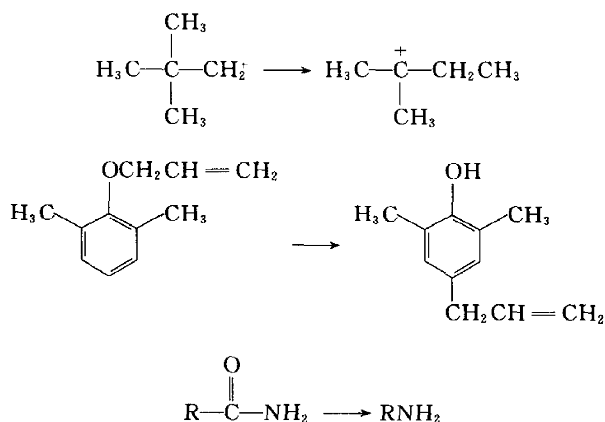
根据迁移基团的亲核、亲电或是自由基的性质可分为亲核重排、亲电重排和自由基重排。亲核重排是迁移基团带着一对电子迁移到缺电子的迁移终点，亲电重排则是迁移基团不带电子向富电子的迁移终点转移，而自由基重排则是带着一个电子的迁移。下面的例子依次为亲核重排、亲电重排及自由基重排反应。





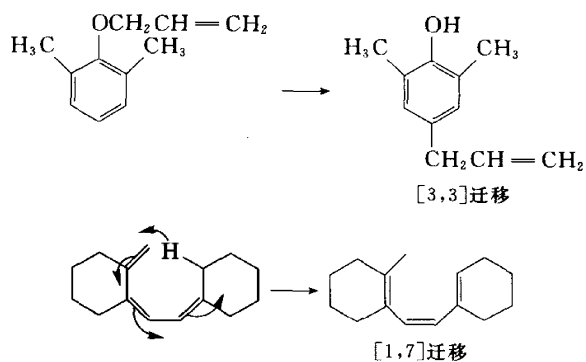
18.1.3 按不同元素之间的迁移分类

这种分类方法是按迁移始点和终点元素的不同进行分类，如新戊基正离子的重排是由碳到碳，Hofmann 重排是由碳到氮，还有的是由碳到氧、氮到碳及氧到碳等。



18.1.4 按迁移的相对位置分类

按迁移基团迁移的相对位置，可以分为[1,2]迁移重排、[1,3]迁移重排、[1,5]迁移重排，以及[3,3]迁移重排、[3,5]迁移重排，大多数重排反应是[1,2]迁移重排。

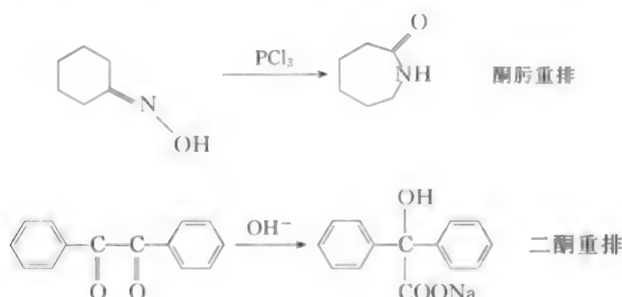


[3,3]迁移

[1,7]迁移

18.1.5 按化合物和官能团分类

按一般有机化合物的分类方法和不同官能团的分类方法讨论重排反应。



下面几节按反应历程分类对重排反应进行介绍。

18.2 亲核重排

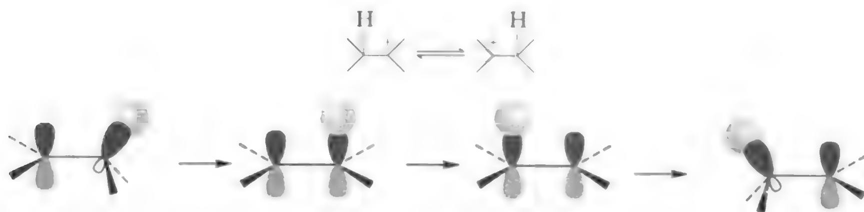
迁移基团带着一对电子转移到缺电子的迁移终点，迁移的基团可以是正离子，也可以是电中性的如碳烯及氮烯等外层只具有六个电子的原子。亲核重排反应一般包括三步：第一步是缺电子中心的创建；第二步是迁移基团带着一对电子迁移到缺电子中心，使原来迁移的始点成为缺电子中心；第三步是满足迁移始点外层 8 电子结构，一般与亲核试剂结合或发生消除反应完成重排过程。

但在实际反应中有时是两步甚至三步同时发生的，如前边讨论过的 Hofmann 重排反应，氮烯的生成和烃基的迁移及氮－碳双键的形成都是同时进行的。重排过程中，往往发生邻基的参与，而形成桥式中间体或过渡态，迁移基团与迁移始点和迁移终点相结合，与环丙烷正离子相似。这样的中间体能量较低，比较稳定，容易形成。正因为这样，重排中常常是通过生成桥式中间体的途径进行的，尤其芳基迁移时；也正因为如此，迁移基团往往是从离去基团的背面进攻迁移终点。从立体化学的角度分析，发生的常常是反式重排，在以后的具体实例中将会看得更清楚。

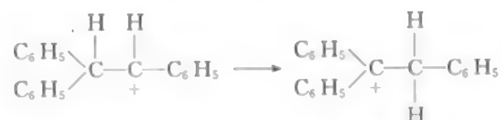
18.2.1 [1,2]迁移重排

碳正离子重排的最普通的方式是[1,2]迁移。

1. [1,2]氢负离子迁移

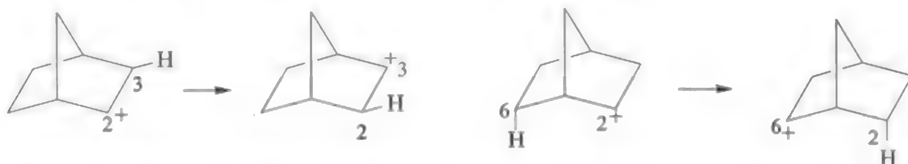


在酸性介质中氢负离子迁移是普遍的，并提供一个使碳正离子间达到平衡的方便的方法。1,2,2－三苯乙基正离子转化成苄基二苯甲基正离子就是一个典型的[1,2]氢负离子迁移反应：



但是在许多情况下重排过程中碳正离子的稳定性并没有明显的增加。一般来说，碳正离子的寿命越长，氢负离子移位的机会就越多。

在结构固定的分子中，这种迁移速率极快。例如，在2-降冰片基碳正离子中，外-3,2-氢负离子发生迁移大致和内-6,2-氢负离子发生迁移一样快：



此外，氢负离子特别适合越过环的转移。因为它的轨道是球形的，通常中等的环弯成筒状或按其他方式排列而使环的相对侧面互相接近，就能出现跨环的氢负离子迁移，见图18-1。

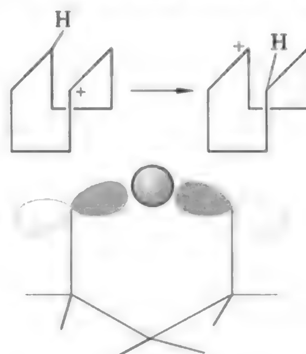


图18-1 氢负离子越环迁移示意图

2. 含碳基团的[1,2]迁移(即1,2-基团转移)



发生这样的[1,2]迁移时构型保持，因为迁移的基团在全部转移过程中始终使用其p轨道的同一瓣。此外，这些分子内的迁移是同面的，并且原来的和最终的碳原子必须能适应在改变杂化时伴随着的几何变化，见图18-2。

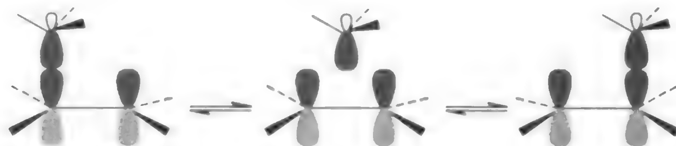
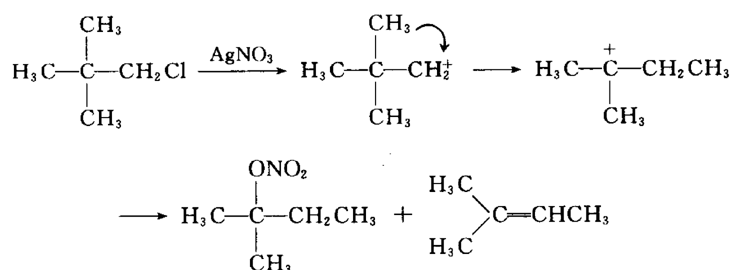


图18-2 含碳基团的[1,2]迁移示意图

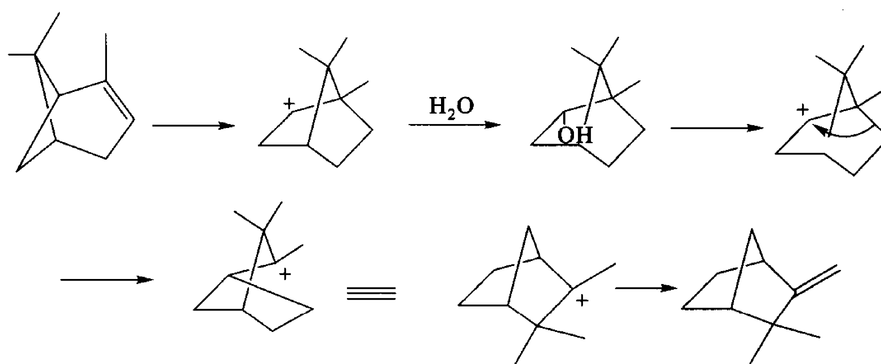
18.2.2 碳-碳的重排

1. Wagner-Weerwein 重排

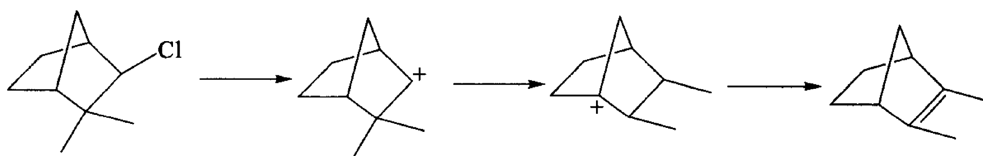
当醇羟基的β-碳原子上是个仲碳原子或叔碳原子时，在酸催化脱水反应中，常常会发生重排反应，得到重排产物，这一反应称为Wagner-Weerwein重排。这种重排反应同样会发生在碳正离子的β-碳原子上是个仲碳原子或叔碳原子的结构中。例如：



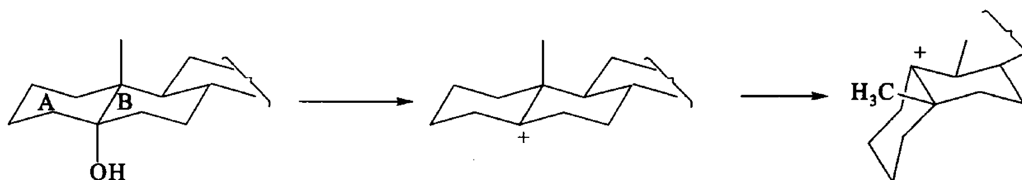
α-蒎烯酸催化水合得到莰醇以后，脱水成莰烯也是这种历程的典型实例，这一过程也是通过碳骨架重排进行的：



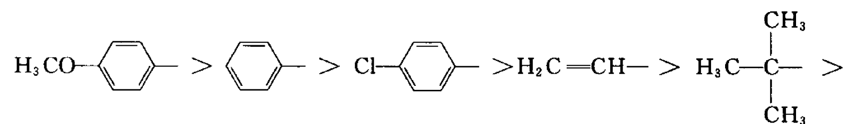
当甲基本身在这种双环骨架中迁移时叫做 Nametkin 迁移。这可以氯化莰重排成檀烯为例：

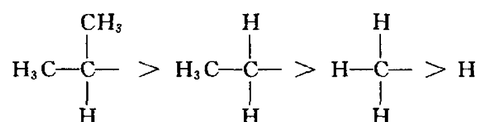


在甾族化合物系列中发生了同类的迁移，C_{19} 甲基移位到 C_5 侧的迁移使 A-B 环由反式变成顺式，这个过程叫做 Westphalen 重排。

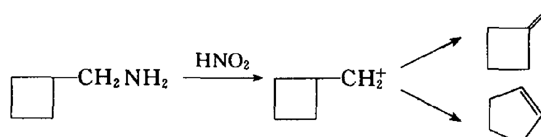


实验证明 Wagner-Weerwein 重排反应的历程是生成碳正离子的 S_N1 历程。重排的趋势一般取决于碳正离子的相对稳定性。其迁移基团的活性次序如下：



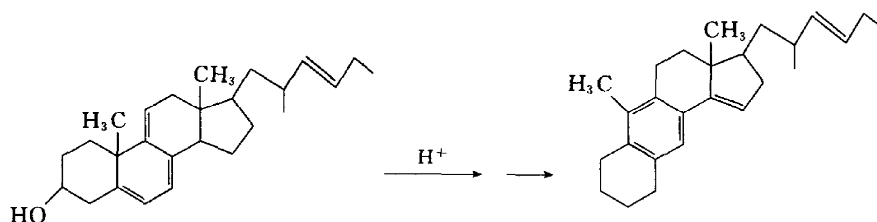


脂肪族伯胺与亚硝酸作用发生脱氮重排，也是碳正离子的重排反应，是 Wagner－Weerwein 重排反应的扩展，称为 Demyanov 重排反应，并常常伴随着发生环的扩大和缩小。例如：

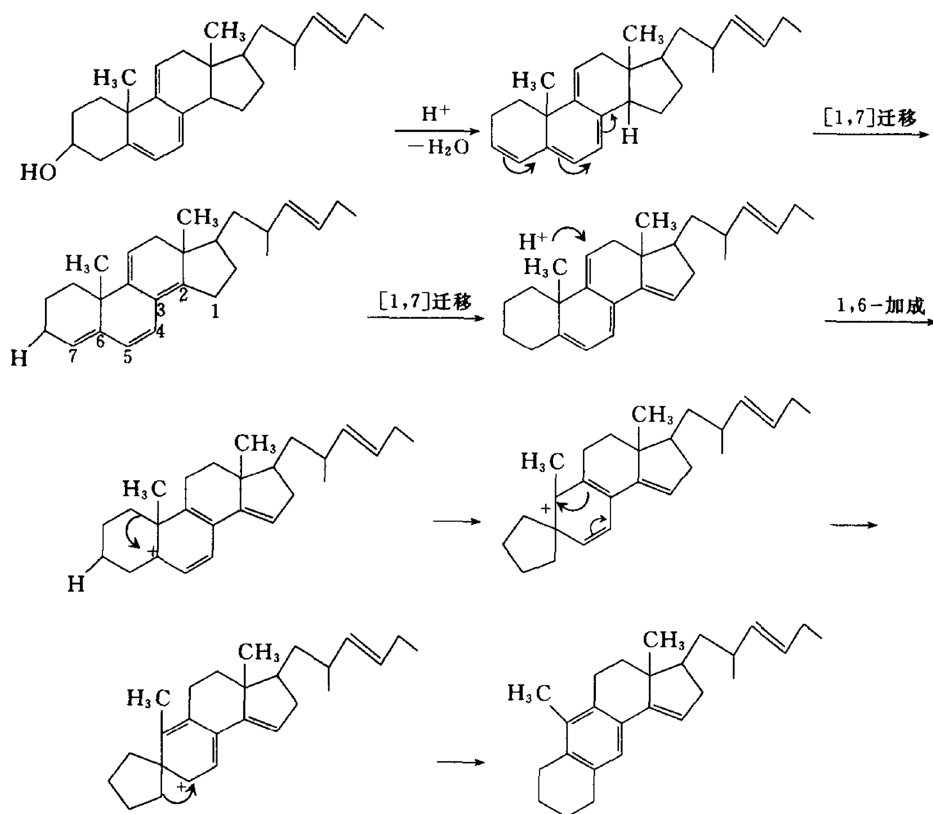


Wagner－Weerwein 重排反应在甾族化合物的合成中得到了充分的应用。

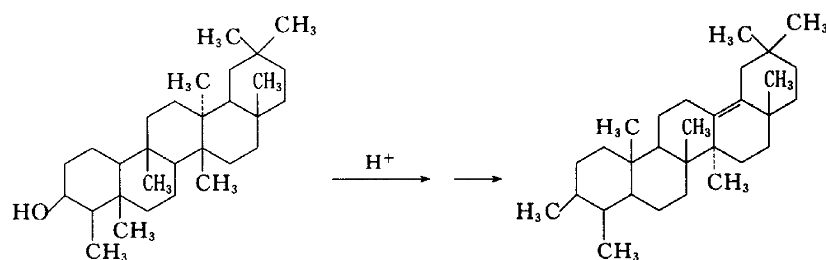
例 1：



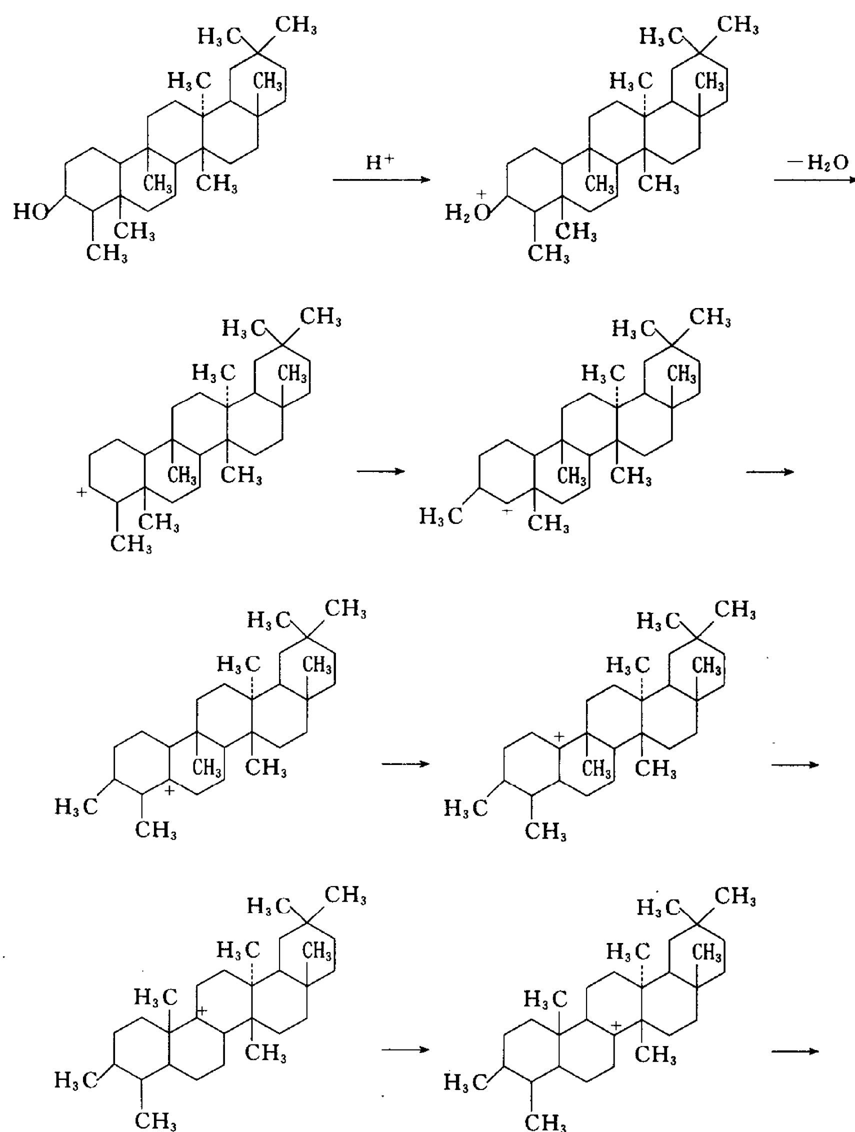
其反应历程如下：

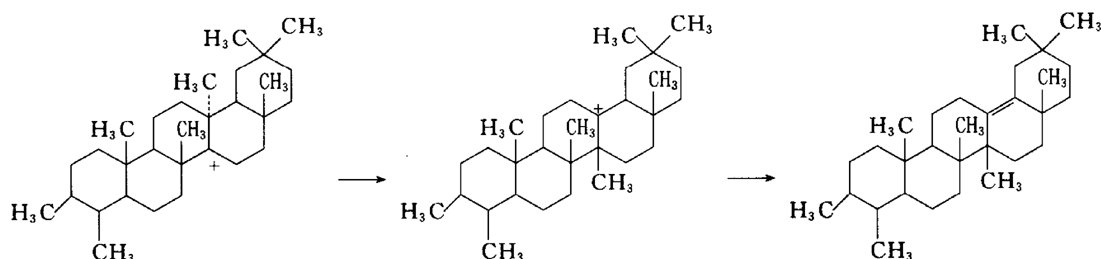


例 2：

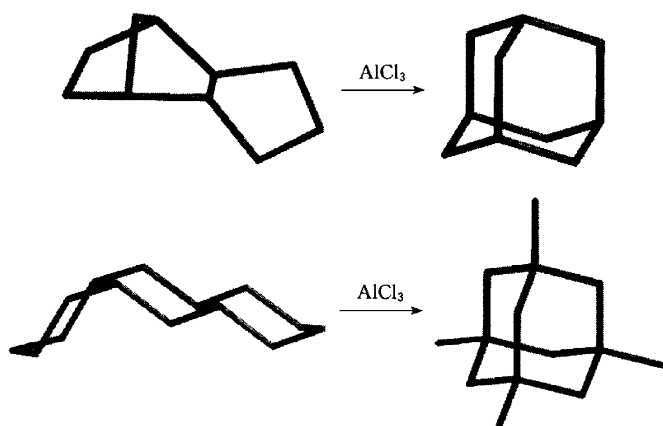

H₃C
CH₃
H₃C
CH₃
HO
CH₃
CH₃
CH₃
CH₃
H⁺
H₃C
CH₃
CH₃
H₃C
CH₃
CH₃
H₃C
CH₃

其反应历程如下：


H⁺
H₂O
−H₂O
HO
H₃C
CH₃

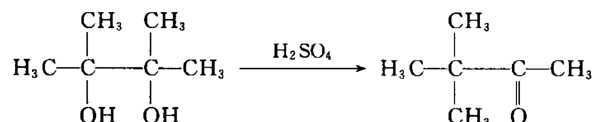


在 $AlCl_3$ 存在下，甚至烷烃也可以发生 Wagner－Weerwein 重排反应，故常用来制备多环化合物。例如：

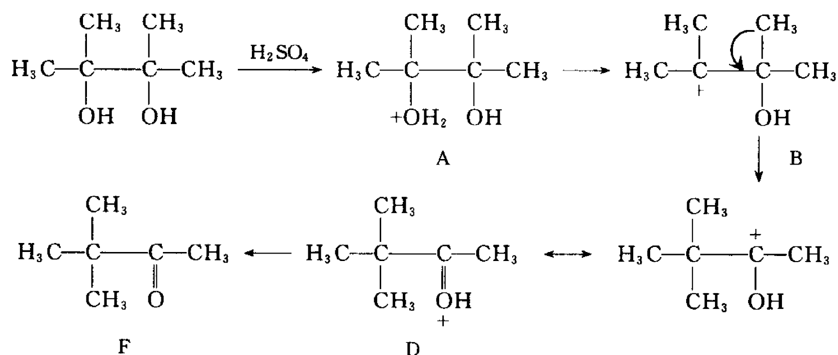


2. 频哪醇重排

邻二醇在酸作用下发生重排反应，经历了碳正离子的过程，可生成醛或酮。如：



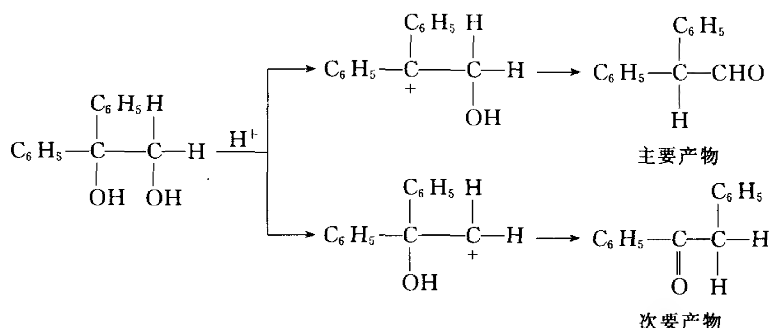
这类反应最初是从频哪醇重排为频哪酮发现的，因此这类邻二醇的重排反应，即被称为 pinacol 重排反应。α－双二级醇、α－二级醇、三级醇、α－双三级醇均能发生此反应。此重排反应与 Wagner－Weerwein 重排类似，反应方程式如下：



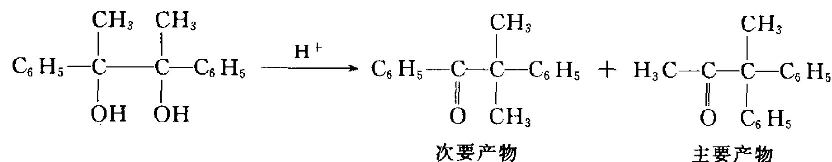
首先是羟基质子化形成 A，A 失水成碳正离子 B，B 相继发生基团的迁移，缺电子中心转移到羟基的氧原子上或 D，B 中带正电荷的碳为 6 电子，D 中鎓盐的氧为 8 电子，D 比 B 稳定，这是促使发生重排反应的原因，D 失去质子生成频哪酮 F。

Wagner－Weerwein 重排，是从一个碳正离子重排为另一个更稳定的碳正离子，而 pinacol 重排是从一个碳正离子重排为另一个更加稳定的鎓盐离子。pinacol 重排反应需注意以下几个方面：

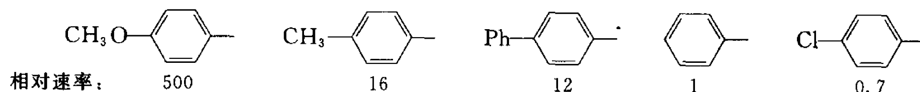
(1) 哪一个羟基被质子化 在不对称取代的乙二醇中，哪一个羟基被质子化后脱水离去，这与羟基离去后形成碳正离子的稳定性有关，一般形成比较稳定的碳正离子的碳上的羟基易被质子化，如下式中，苯环与碳正离子共轭比较稳定，因此 C_1 形成碳正离子，由 C_2 上氢重排，生成主要产物：



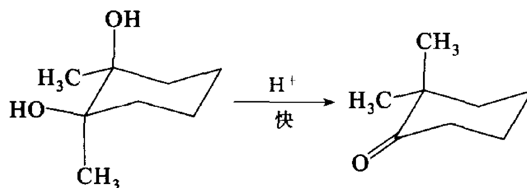
(2) 优先迁移基团 当形成的碳正离子相邻碳上两个基团不同时，哪一个基团优先转移？由于碳正离子是缺电子基团，优先迁移的基团应是电负性较大的基团；如果两个基团电负性相近，应是体积较小的基团优先迁移。例如：

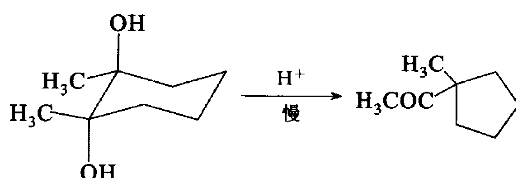


当碳正离子的相邻碳上有两个不同芳基时，在重排时迁移的相对速率如下：

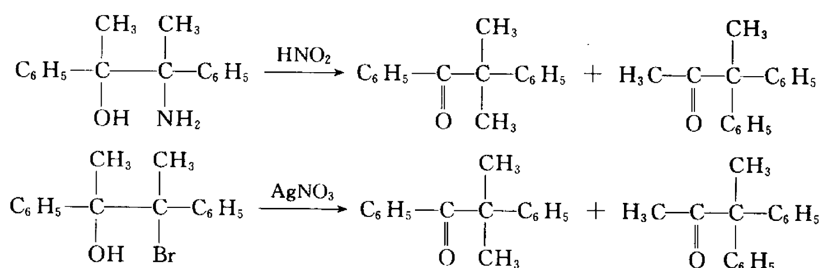


(3) 反式迁移 迁移基团与离去基团处于反式位置时，迁移速率较快。例如，顺－1，2－二甲基－1，2－环己二醇在稀硫酸作用下能迅速重排，甲基迁移得到环己酮，而反－1，2－二甲基－1，2－环己二醇在相同条件下，由于迁移基团与离去基团不处于反式位置，反应很慢，并导致发生环缩小反应：

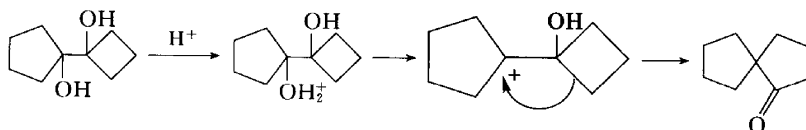




（4）卤代醇或氨基醇类　与频哪醇类似结构的卤代醇或氨基醇也可发生频哪醇重排反应。例如：

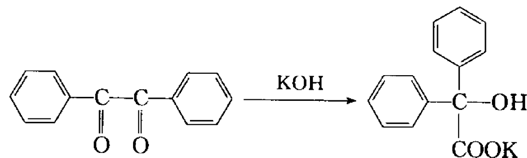


（5）小环扩环　小环扩环产生较稳定的大环。例如：

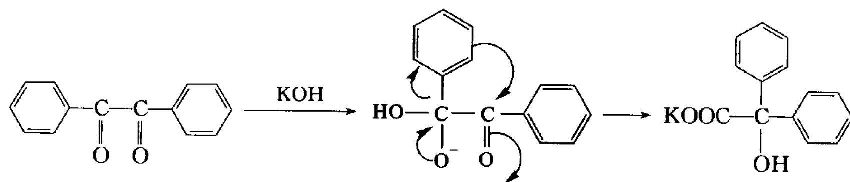


3. 乙二酮重排

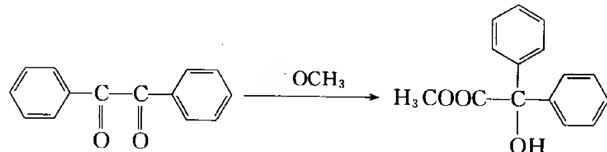
无 α－氢的 1,2－乙二酮在强碱作用下生成 α－羟基酸的分子内重排称为乙二酮重排：



其反应机理与前面讨论的相似，属亲核重排历程。所不同的是迁移基团不是转移到碳正离子上，而是转移到有较多正性部分的羰基碳原子上。

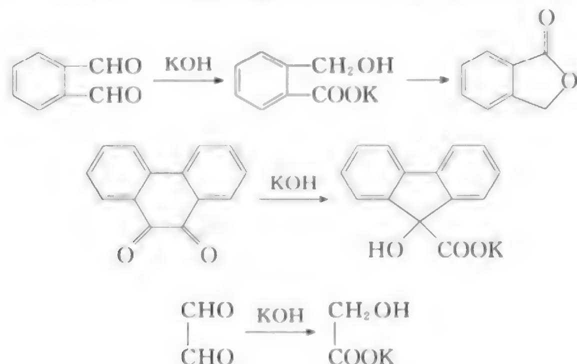


如用 CH_3O^-、t－BuO^- 代替 KOH，最终产物是羧酸酯。例如：



但一般不用 EtO^- 和$(CH_3)_2CHO^-$ 作为碱试剂，因为这些烷氧基负离子容易被氧化，而将二酮还原为羟基酮。

无α-氢原子的二醛也可以发生类似乙二酮重排的反应，这一反应实质上是一个分子内的歧化反应：



乙二酮重排是不可逆反应，反应速率与碱的浓度及反应物的浓度都有关，动力学上为二级反应。

4. 含 4 个碳原子链的重排

含 4 个碳原子链的重排反应相当于发生移动的烷基在共轭链上的自由移动，如图 18-3 所示。

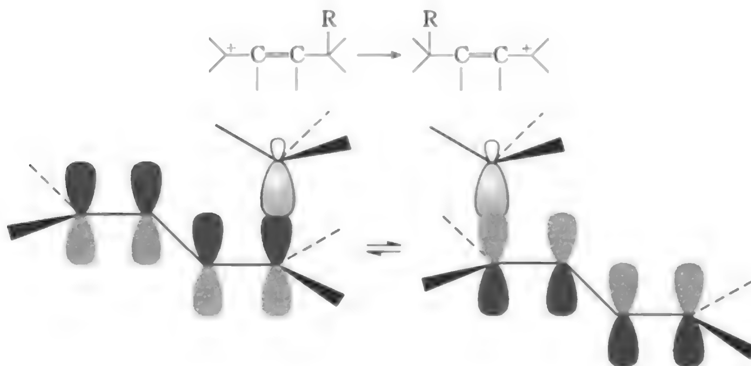


图 18-3 烷基在共轭链上的移动示意图

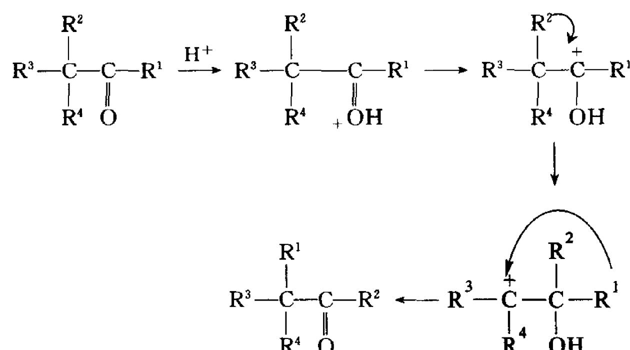
5. 醛酮烷基的迁移反应

在酸催化下，醛酮中的烷基可发生移位，生成新的醛酮。例如：

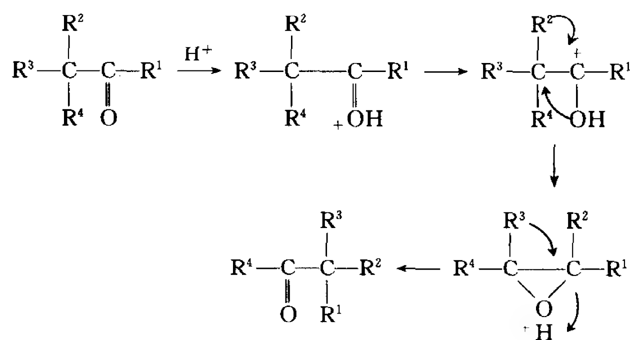


其反应历程有两种说法。

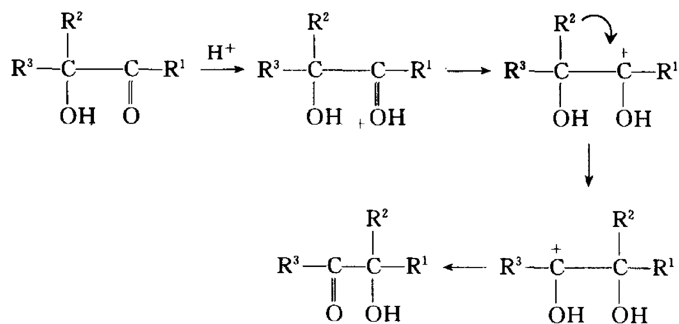
(1) 类似 Wagner-Weerwein 重排



（2）生成环氧中间体

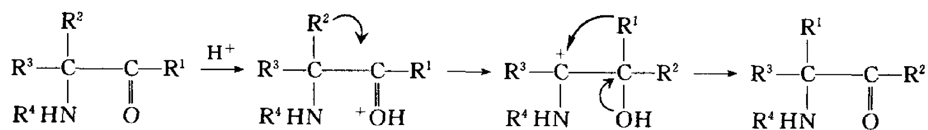


羟基酮也可以发生类似的重排反应：



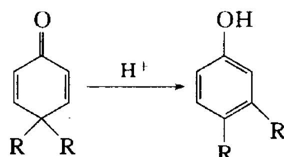
6. α－氨基酮的热重排

在加热情况下，酮中的烷基与氨基相连 α－碳原子上的烷基互换的反应称为 α－氨基酮的热重排反应。例如：

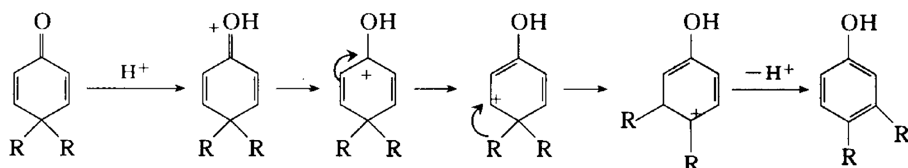


7. 二烯酮酚重排

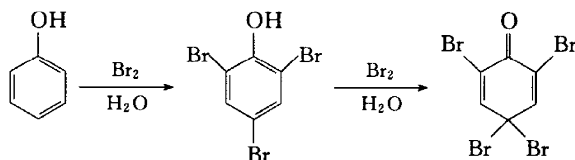
在对位有两个烷基的环己二烯酮经过酸处理，生成二烷基酚的反应称为二烯酮酚重排。基团迁移给出了另一个共轭正离子，它便于消除质子而得到酚，其发生重排的推动力是由于获得了芳香稳定性的产物。



其反应历程如下：



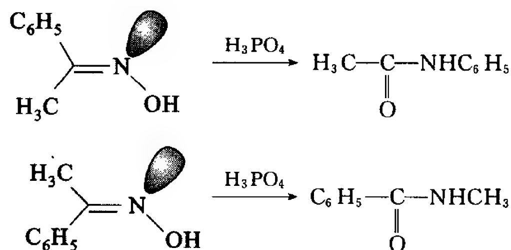
苯酚与溴水反应，生成三溴苯酚，而后继续反应，转化成四溴环己二烯酮。



18.2.3 碳-氮的重排

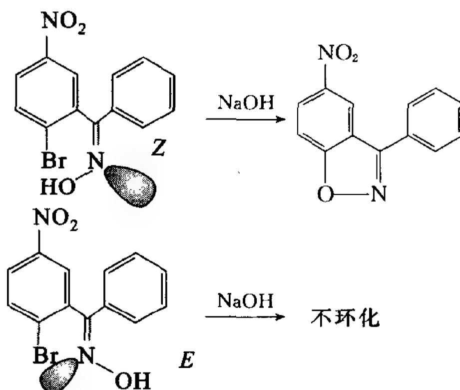
1. Backmann 重排

酮肟在五氯化磷、浓磷酸或其他一些酸性催化剂作用下，发生分子内重排而得到取代酰胺的反应称为 Backmann 重排反应。例如：

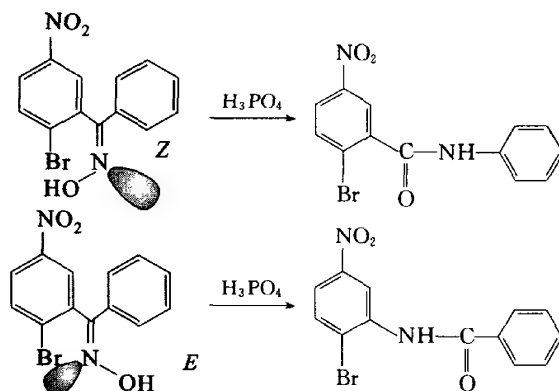


Backmann 重排过程中，迁移基团与羟基处于反式位置，是反式重排，这是通过很多实验可

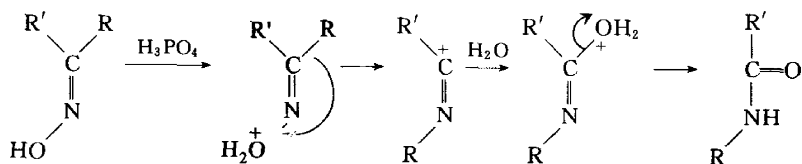
以证实的。例如，2-溴-5-硝基苯基苯甲酮肟可能有 Z,E 两种构型，其中 Z 型在冷的碱中即可脱卤化氢环化成苯并异噁唑，而另一种 E 型即使在强烈的条件下，也难于环化，由此可以清楚地看出这两种构型的不同。



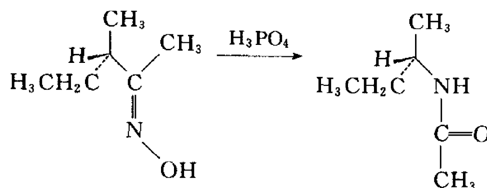
Z,E 两种构型的肟在酸性条件下，均经过反式重排而得到酰胺。



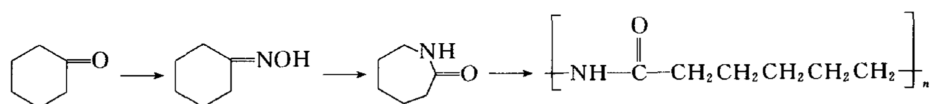
该反应的反应历程如下：



若迁移的基团具有手性，则其构型在迁移过程中保持不变。例如：

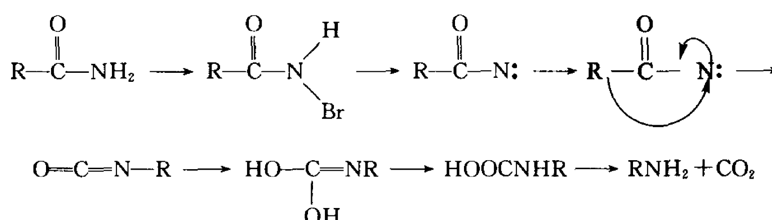


Backmann 重排在工业上用于制备尼龙-6。

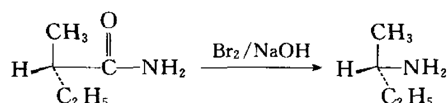


2. Hofmann 重排

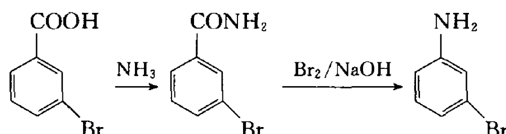
在碱性介质中，氯或溴与酰伯胺反应生成伯胺的反应称为 Hofmann 重排。它是分子内碳到氮的重排。反应开始伯胺上的氢原子被卤化，而后发生 α－消除，生成乃春，进而生成异氰酸酯，异氰酸酯在碱性介质中生成伯胺，其反应机理如下：



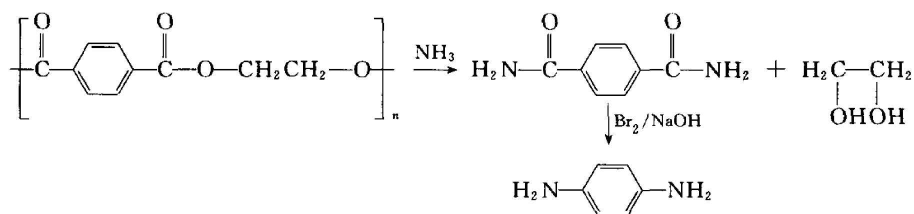
对于光学异构体的酰胺，重排后其构型保持不变。例如：



利用该重排反应可以得到少一个碳原子的伯胺，可用来合成不能直接得到的化合物。例如：

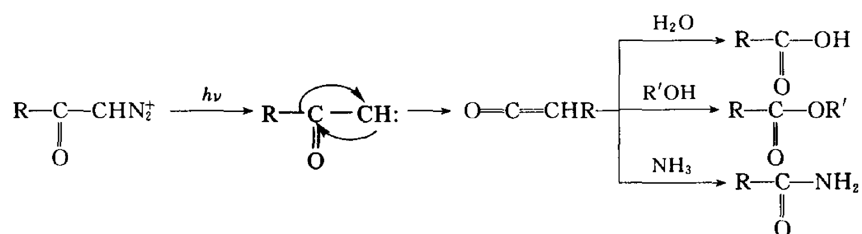


尼龙－66 的工业废料含有相对分子质量小的聚酯化合物，先通过氨解，得到对苯二甲酰胺，再利用 Hofmann 重排反应，可得到重要的医药中间体对苯二胺和乙二醇。

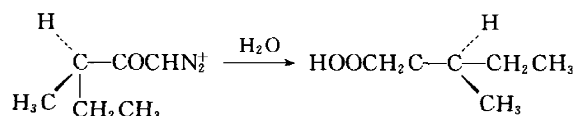


3. Wolff 重排

重氮酮在氧化银或光热作用下，与水、醇、胺反应，生成酸、酯、酰胺的反应称为 Wolff 重排反应。反应机理是：重氮盐先分解放出氮气，生成卡宾，烃基带着一对电子迁移到卡宾碳原子上生成烯酮，烯酮与水、醇、胺反应，生成酸、酯、酰胺。



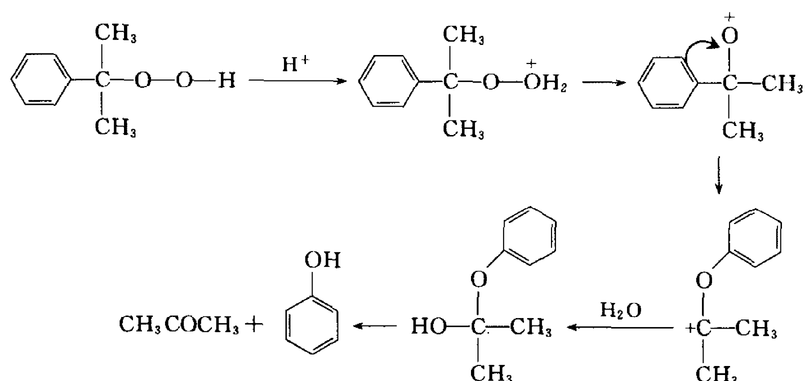
被迁移基团如果是手性的，迁移后其构型保持不变。



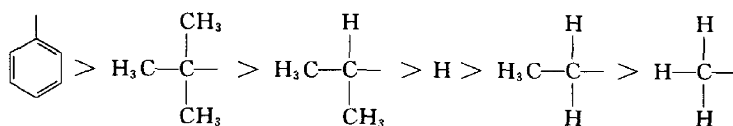
18.2.4 碳－氧的重排

1. 过氧化氢重排

在酸作用下，过氧化物经过脱水、烷基移动，再加水后形成酮和酚的反应称为过氧化氢重排。例如：

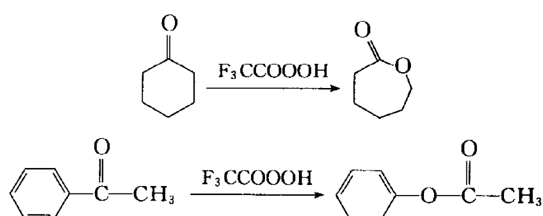


基团的迁移能力为

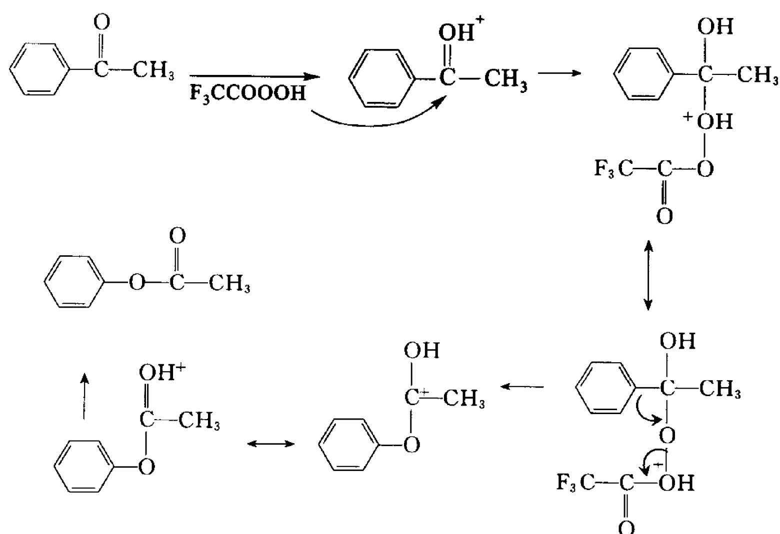


2. Baeyer－Villiger 重排

酮在过氧酸的存在下，氧原子插入到酮和迁移基团之间，生成酯的重排反应称为 Baeyer－Villiger 重排，也叫 Baeyer－Villiger 氧化反应。三氟过氧乙酸是应用最广、反应性能最强的过氧酸试剂，其他过氧酸如过硫酸、过氧苯甲酸和过氧乙酸也有应用。例如：



其反应机理首先是过氧酸在质子化的羰基上加成，然后迁移基团重排到过氧基的碳上，同时分解出酸。

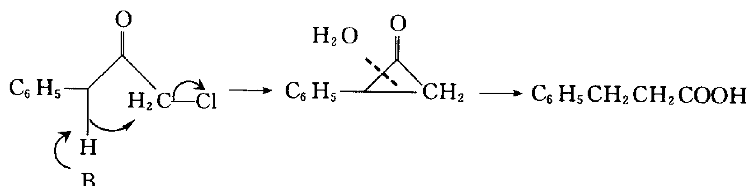


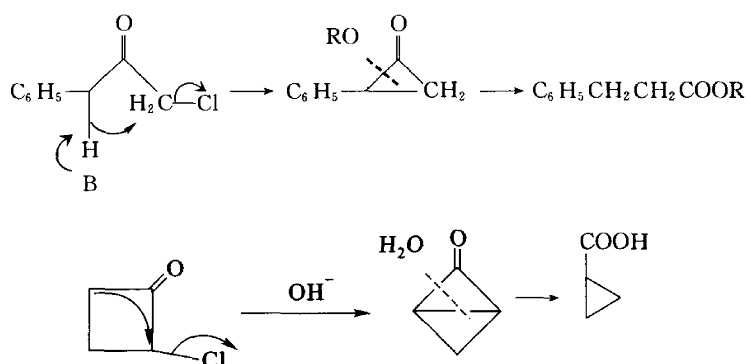
18.3 亲电重排

亲电重排也称为碳负离子的重排，与亲核重排相比，在有机化学中其数量要少得多。主要包括：Favorskii 重排、Stevens 重排、Wittig 重排、Meisenheimer 重排、Lossen 重排和 Neber 重排等。

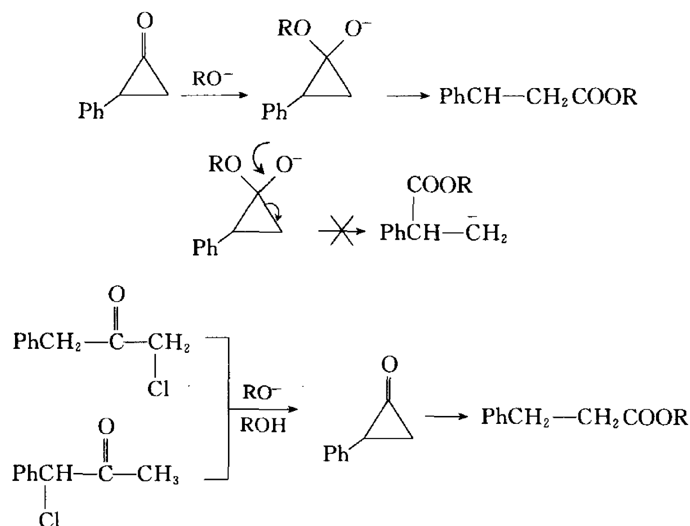
18.3.1 Favorskii 重排

α-卤代酮（氯、溴、碘）在碱的作用下加热，重排而生成相同碳原子数的羧酸，如果碱为 RO^-，则重排为相应酸的酯，以胺类为碱则得到相应酸的酰胺，这样的重排反应称为 Favorskii 重排。例如：

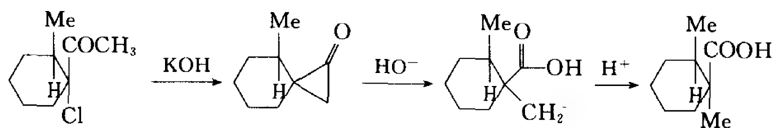


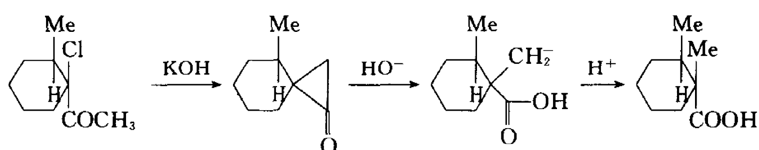


Favorskii 重排反应的历程包含有环丙酮中间体的生成，这是分子内由最初生成的碳负离子取代卤素的结果，然后 RO^- 进攻羰基，开环而完成重排。如果生成的环丙酮中间体是不对称的，环丙酮开环时，从哪边打开，主要取决于生成碳负离子的稳定性。例如，下列开环，由于苯环可以分散负电荷而稳定碳负离子，因此是按下列方式开环的。



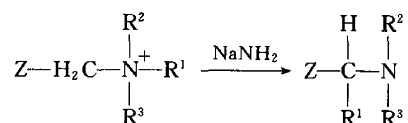
根据反应机理的要求，进行 Favorskii 重排反应，羰基的不含卤素的一侧必须至少有一个 α-氢原子。强碱试剂在重排反应中的作用首先在于夺取 α-氢原子而产生碳负离子。一般认为夺取氢原子产生碳负离子和环丙酮中间体的生成是控制反应速率的步骤。实验表明，环丙酮中间体的生成和卤负离子的离去一般为协同反应，是同时进行的，相当于分子内 S_N2 取代反应，反应具有立体专一性。例如，下列两个异构体在乙醚溶液中处理，分别得到立体专一性的重排产物，表明连有氯的碳原子都发生了构型的翻转。





18.3.2 Stevens 重排

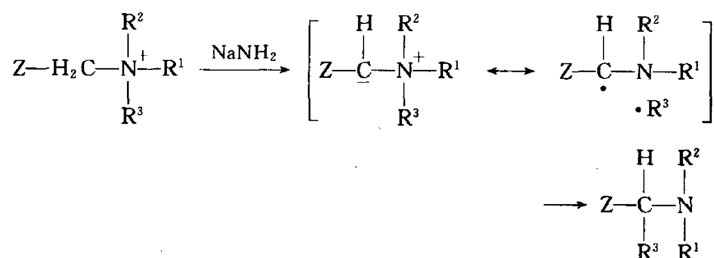
当与季铵(锍)盐相连的碳原子上有吸电子基团时,在强碱的作用下,季铵(锍)盐上的取代基重排到具有吸电子的碳原子上,形成叔胺(硫醚)的反应称为 Stevens 重排反应。如果没有吸电子的基团存在时,要使用更强的碱,而且产率很低。例如:



式中的 Z 为吸电子基团。

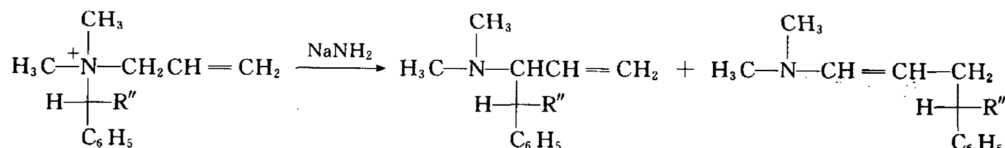
常见的移动基团是:烯丙基、苄基、二苯甲基、3-苯基炔丙基等。

其反应历程如下:

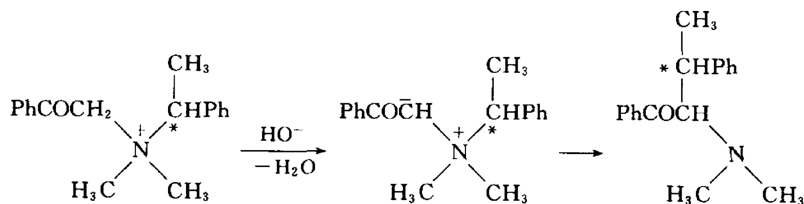


上面的反应历程已被 NMR 观察到游离基引起的质子自旋极化信号(CIDAP,负峰)所证实。在反应产物中有 R^1-R^1 偶联副产物生成。

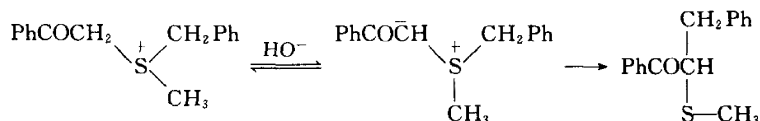
带有烯丙基的 Stevens 类型物可发生 1,2-或 1,4-重排,得到构型保持的化合物。



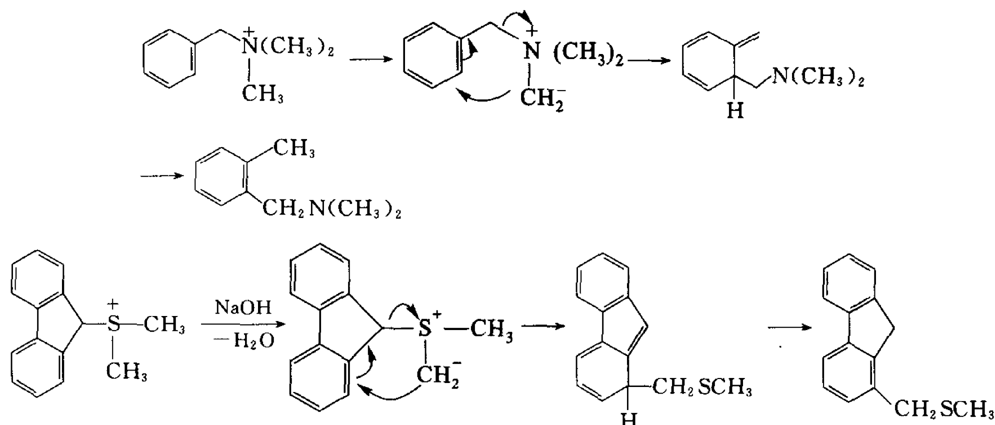
通过两种不同季铵盐进行重排不产生交叉重排产物,证明 Stevens 重排是分子内的重排。若以具有旋光活性的季铵盐,且迁移基团为手性基的季铵盐进行重排反应,结果迁移基团的构型保持不变。例如:



锍盐也有类似的反应：

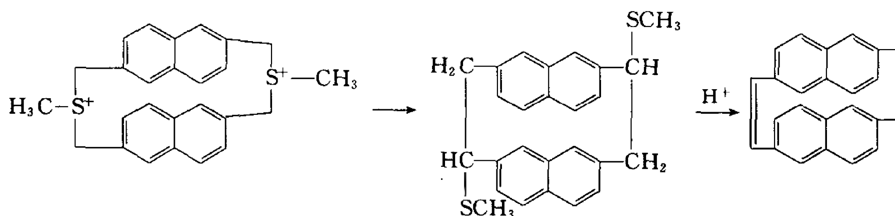


如果季铵盐与叔锍盐中有一个基为苯甲基时，在强碱作用下夺取烷基的α-氢原子生成碳负离子，然后生成叔胺或二烃基硫醚。这一重排反应也叫 Sommelet 重排。例如：



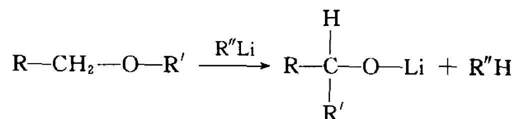
但是季铵盐或叔锍盐所连接的烷基上必须没有β-氢原子时才能发生这样重排，如有β-氢原子则首先发生消除反应，而得不到 Sommelet 产物。

利用 Stevens 重排，可制备一些有用的逐出杂原子形成新的碳-碳键化合物。例如：

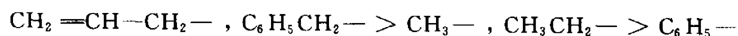


18.3.3 Wittig 重排

醚在醇溶液中，与烷基锂作用，醚分子中的烷基或芳基迁移到碳原子上，重排成醇，这样的重排反应称为 Wittig 重排。与 Stevens 重排相似，需要比较强的碱如烷基锂、苯基锂、或氨基锂等，所不同的是迁移基团由氧迁移到碳。

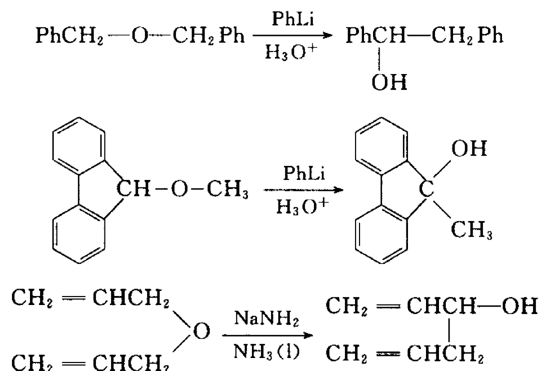


式中的 R 可以是烷基、芳基或乙烯基。迁移基团重排能力的顺序大致为

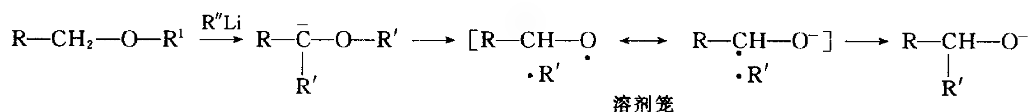


$$CH_2{=}CH{-}CH_2{-}\ ,\ C_6H_5CH_2{-} > CH_3{-}\ ,\ CH_3CH_2{-} > C_6H_5{-}$$

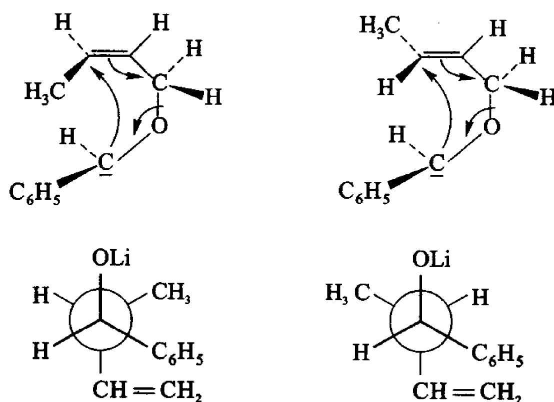
例如：



反应可能是通过自由基溶剂笼(solvent cage)过程。

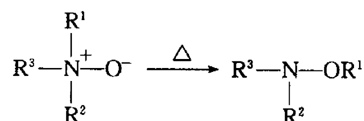


上述历程的主要依据是：重排发生在分子内部；基团移动的次序是按自由基稳定性，而不是按碳负离子的稳定性；醛是该反应的副产物；有自由基偶联产物生成。该反应的极高的立体专一性有力地支持了这一历程。特别是当取代基是烯丙基的时候。例如：



18.3.4 Meisenheimer 重排

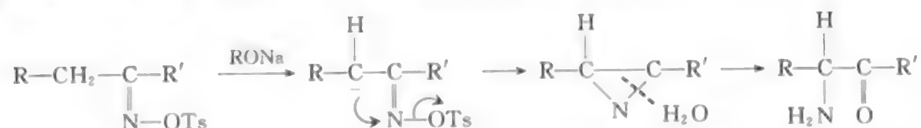
第三胺的氧化物在加热的情况下给出取代的羟胺的反应称为 Meisenheimer 重排反应。例如：



这里 R^1 多为烯丙基或二苯甲基，若 R^2 或 R^3 有 β-H 时，Cope 重排是该反应的竞争反应。

18.3.5 Neber 重排

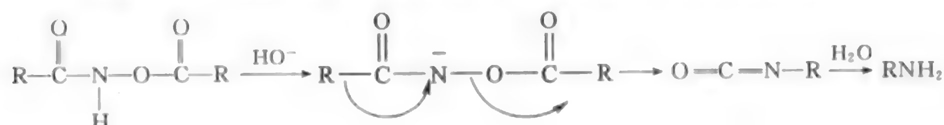
用碱处理酮肟磺酸酯可得到氨基酮，这类反应称为 Neber 重排。其反应历程如下：



式中 R 为烷基或芳基，也可以是 H；R′为烷基或芳基，但不能有 α-H。副反应产物是 Backmann 重排产物。反应中间体氮杂环已被分离和鉴定。

18.3.6 Lossen 重排

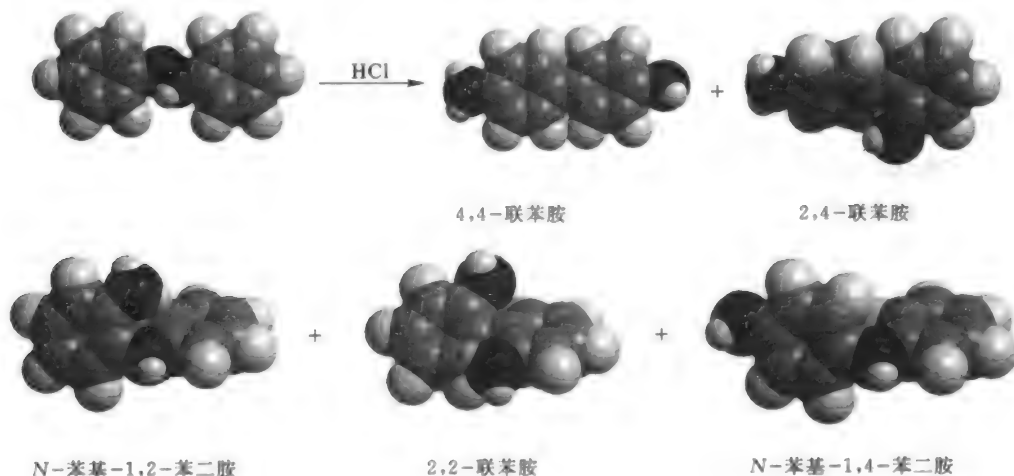
O-酰基羟肟酸在碱性作用下生成胺的反应为 Lossen 重排。其反应历程如下：



18.4 芳环上的重排

18.4.1 联苯胺重排

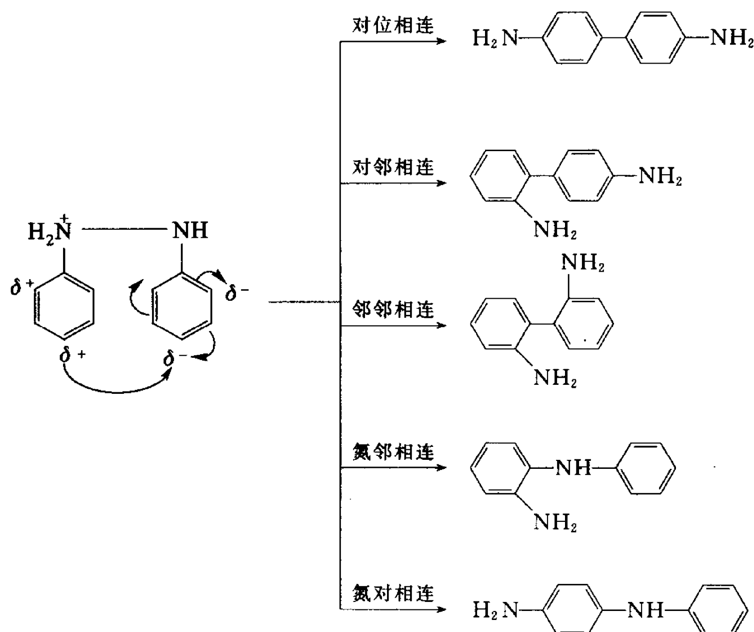
二苯肼用酸处理，可产生 70% 4,4-联苯胺和 30% 2,4-联苯胺及少量 2,2-联苯胺、*N*-苯基-1,2-苯二胺和 *N*-苯基-1,4-苯二胺。



4,4-联苯胺　　2,4-联苯胺

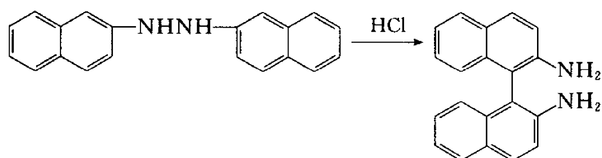
N-苯基-1,2-苯二胺　　2,2-联苯胺　　*N*-苯基-1,4-苯二胺

其反应历程如下：反应过程中一个 NH_2 首先被酸质子化，从而降低了 N—N 键之间的强度，由于电子效应的影响，使一个苯环的邻、对位带正电荷，另一个苯环的邻、对位带负电荷，这样通过简单的亲电取代，形成 C—C 键，同时 N—N 断裂。例如：



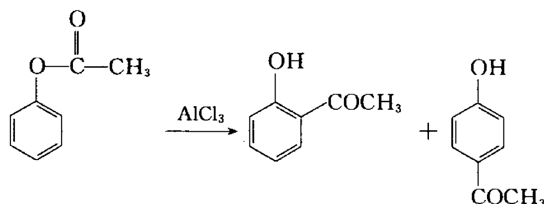
联苯胺重排曾广泛用于染料合成，由于其有强烈的致癌性，现已禁止用于染料合成中，在其他方面也已严格限制使用。

当苯环上有取代基时，反应也可以完成。例如[①]：



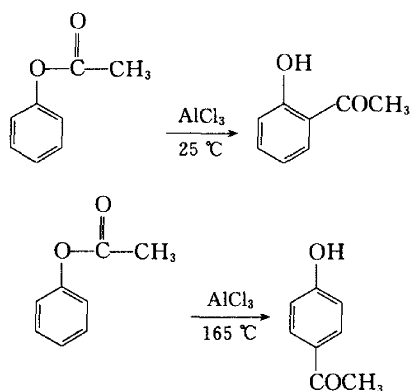
18.4.2 Fires 重排

酚类的羧酸酯在 Lewis 酸如三氯化铝、二氯化锌或三氯化铁等存在下，加热，则发生酰基的迁移，重排到邻位或对位，而生成邻、对位酚酮的混合物，称为 Fires 重排反应。例如：



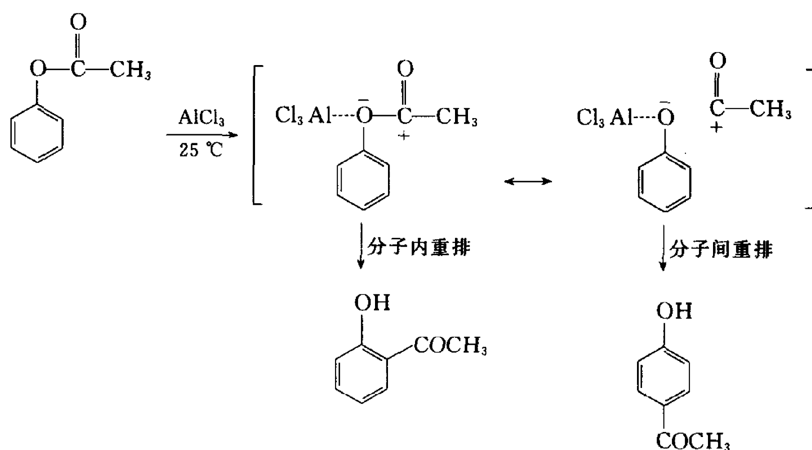
① 参考：Miller B 著. 高等有机化学. 吴范宏译. 上海：华东理工大学出版社，2005：118。

邻位和对位异构体生成的比率与反应的温度和催化剂有关，一般低温有利于生成邻位产物，而高温有利于对位产物的生成。例如：



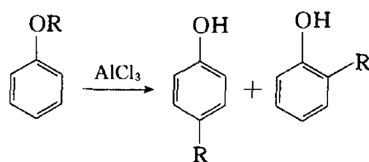
其中R可以是烷基，也可以是芳基。如同傅氏反应一样，如果苯环上有第二类基存在时，将阻碍重排反应的进行。有人认为在室温时，既有分子间重排产物，也有分子内重排产物，主要产物是分子间重排的结果。也有人认为邻位重排是分子内重排性质，而对位重排则是分子间重排历程。

其反应历程如下：



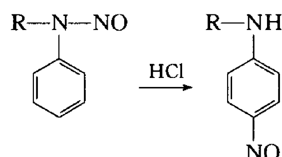
18.4.3　苯醚重排

与Fires重排类似，苯醚类化合物在Lewis酸存在下，加热，则发生烷基的迁移，重排到邻位或对位，生成邻、对位烷基酚。例如：



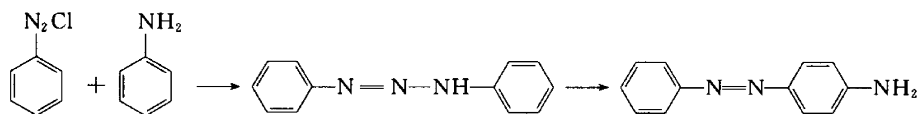
18.4.4 Fischer-Hepp 重排

N-亚硝基-*N*-烷基苯胺在酸的作用下，生成 4-亚硝基-*N*-烷基苯胺的反应称为 Fischer-Hepp 重排。



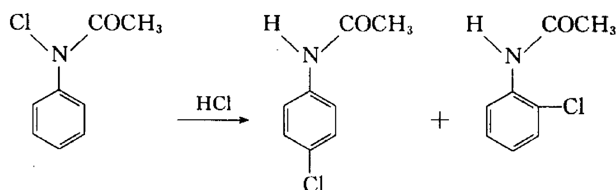
18.4.5 *N*-重氮基的重排

当苯重氮盐进攻苯胺或 *N*-烷基苯胺时，生成 *N*-重氮苯基苯胺化合物，经加热，可重排成偶氮化合物。



18.4.6 Orton 重排

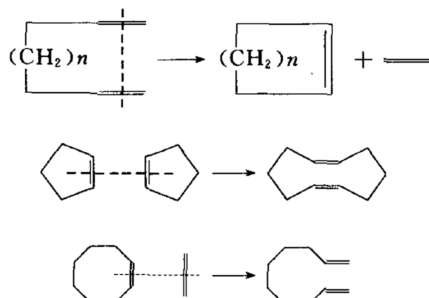
用 HCl 处理含有 N—Cl 键的芳胺，Cl 被重排到氨基的对位的反应称为 Orton 重排。例如：



18.5 自由基的重排

一些自由基重排在第 14 章、16 章和 17 章已做了介绍，如芳香自由基的[1,5]和[1,6]迁移反应、Wolff 重排、芳基卡宾的重排、Metathesis 反应和 σ 迁移反应等。本章重点介绍 Claisen 重排和 Cope 重排。

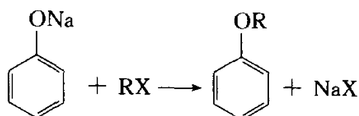
18.5.1 换位重排反应(参考 14.3)



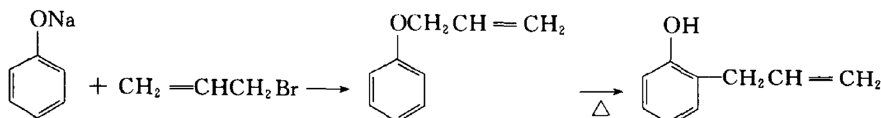
该反应常用的金属催化剂是：$WCl_6-EtOH-EtAlCl_2$，$MoCl_2(NO)Ph_3P-EtAlCl_2$ 等。

18.5.2 Claisen 重排反应

酚氧负离子可与卤代烃(RX)发生取代反应生成醚。例如：

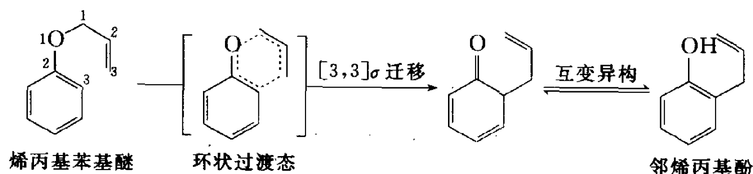


当生成物为酚的烯丙基醚时，会发生 Claisen 重排，最后生成取代酚。



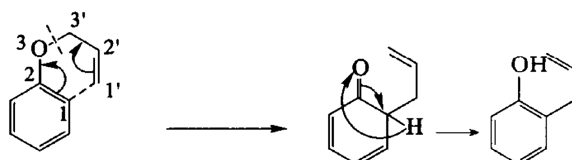
1. Claisen 重排反应历程

Claisen 重排是一个[3,3]σ 迁移的协同反应，中间经过一个环状过渡态，所以芳环上取代基的电子效应对重排影响不大。重排经过了一个环状过渡态。

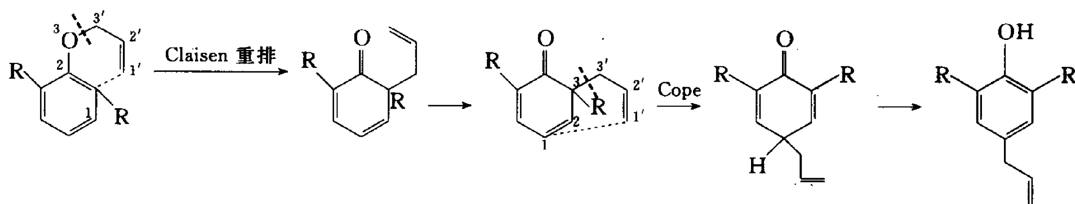


2. Claisen 重排的特点

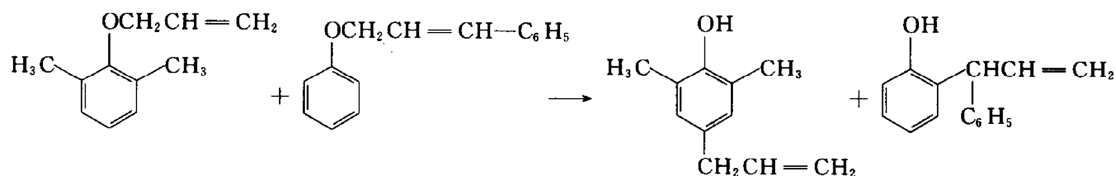
(1) 其反应历程符合如下规则：3,3 断裂；1,1 相连；双键移位。标号需从双键位开始标起，分别为 1,2,3 或 1′,2′,3′。



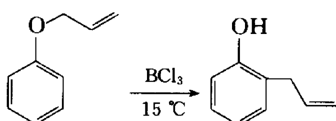
(2) 如果邻位已被取代基占据，则重排发生在对位，第一步重排称为 Claisen 重排(有杂原子参加的重排)，第二步重排称为 Cope 重排(只有纯碳链的重排)。



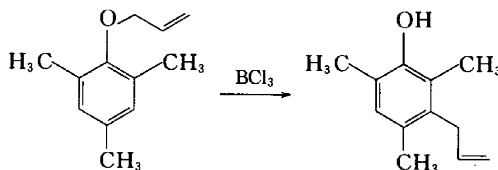
(3) 分子内重排　类似结构的酚的烯丙基醚均发生该重排，它是分子内重排，所以将下列两反应物混合加热，不会生成交叉产物：



(4) BCl_3 催化　长期以来，人们一直认为 Claisen 重排反应不受酸碱的影响。近年来发现在 Lewis 酸的作用下，可以降低反应的温度，如苯基烯丙基醚的反应温度可由原来的 200 ℃降至 15 ℃完成。

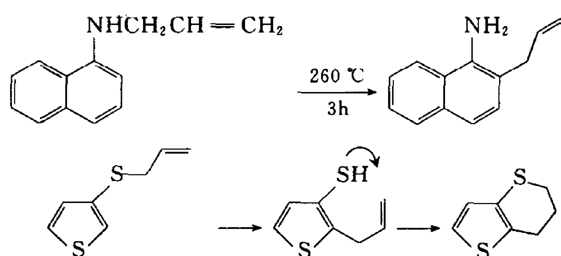


在 BCl_3 催化下当邻对位有取代基时烯丙基可重排到间位。[①]

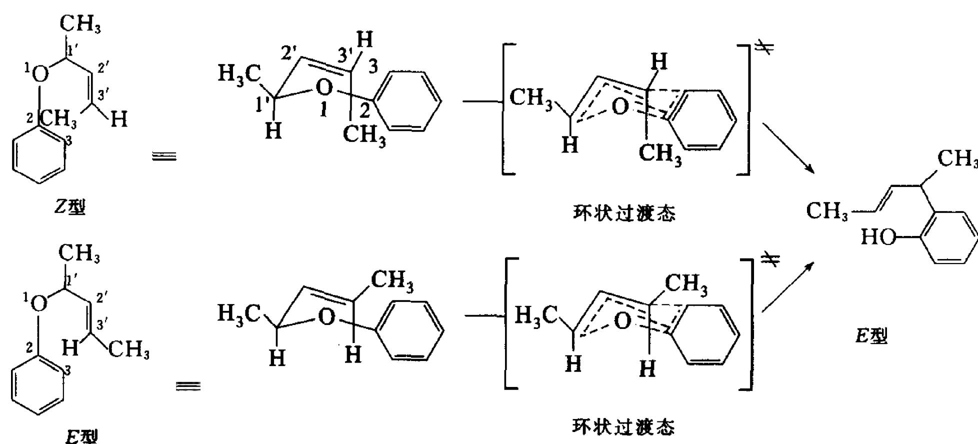


(5) 将氧原子换成 N 或 S 也可以发生 Claisen 重排。例如：

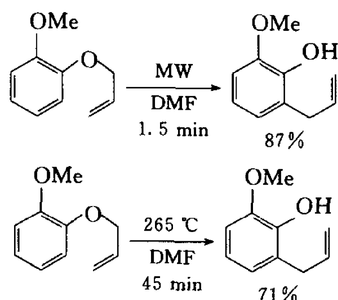
① 参考：Miller B 著. 高等有机化学. 吴范宏译. 上海：华东理工大学出版社，2005：118。



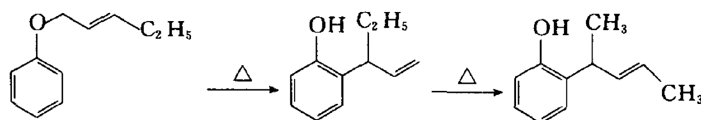
(6) 生成的烯烃是 E 式构型 取代的烯丙基芳基醚重排时，无论原来的烯丙基双键是 Z 型还是 E 型，重排后的新双键的构型都是 E 型，这是因为 Claisen 重排反应所经过的六元环状过渡态具有稳定椅型构象的缘故。



(7) 微波催化 在微波辅助催化下，Claisen 重排反应的收率会提高。例如，2-甲氧苯基烯丙基醚在二甲基甲酰胺中，经微波辐射 1.5 min 即可得收率为 87%的重排产物，而在通常条件下，加热 265 ℃，反应 45 min，只生成产率为 71%的重排产物。

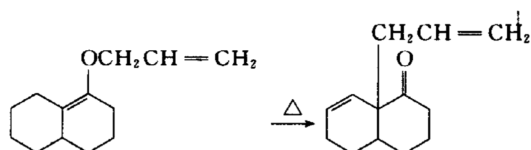


(8) 异常的 Claisen 重排 当温度较高时，Claisen 重排产物发生异构化，称为异常的 Claisen 重排反应。例如：

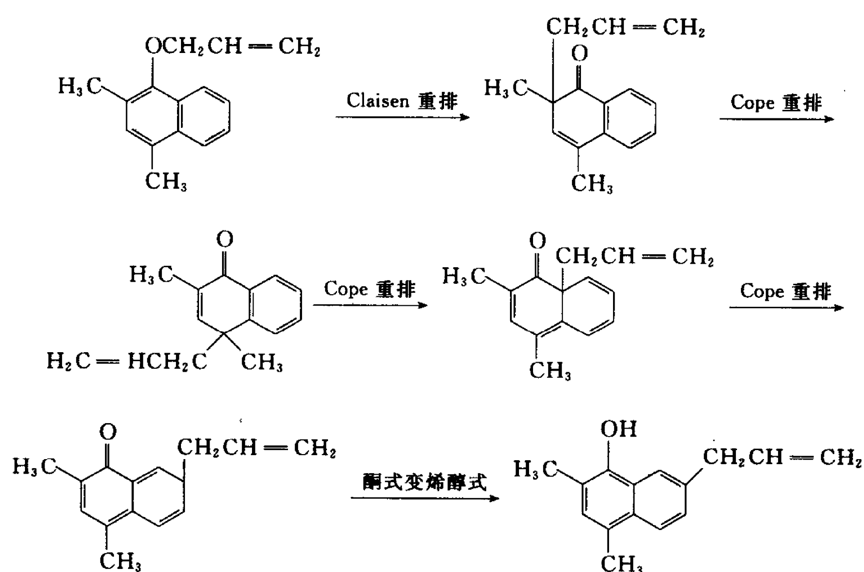


3. Claisen 重排反应举例

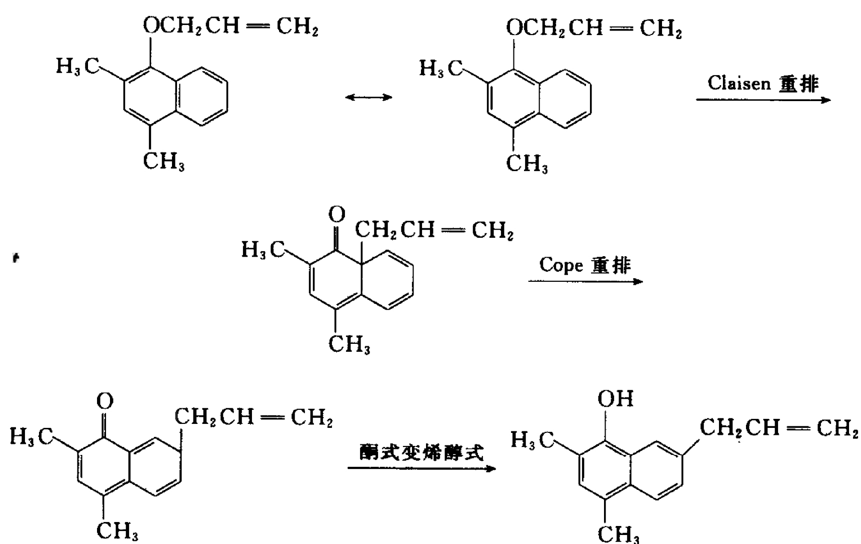
例 1：



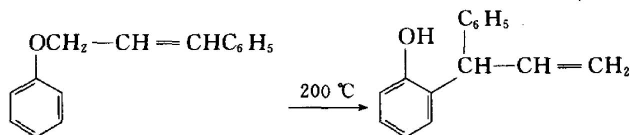
例 2：



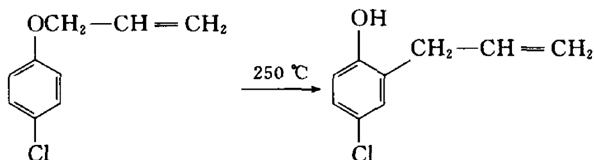
或



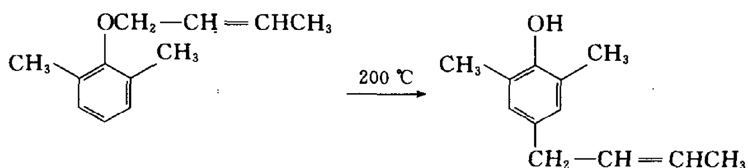
例 3:



例 4:



例 5:

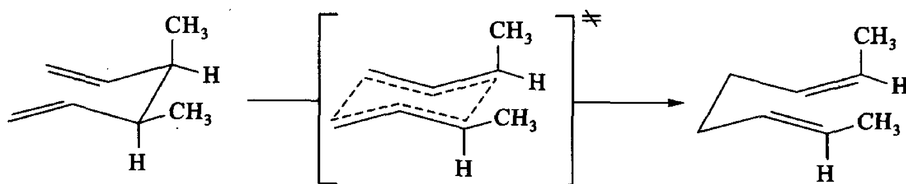


18.5.3 Cope 重排反应

Cope 重排反应和 Claisen 重排反应属于周环反应，这两个重排反应很相似，它们的区别是 Claisen 重排反应一般有杂原子参加，而 Cope 重排反应是无杂原子的碳链的重排。

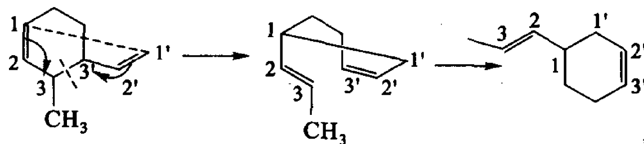
1. Cope 重排反应历程

与 Claisen 重排反应类似，也是一个[3,3]σ 迁移的协同反应，Cope 重排反应经过一个环状过渡态。

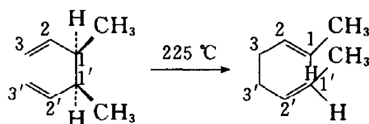


2. Cope 重排反应特点

(1) 其反应历程同样符合如下规则：3,3 断裂；1,1 相连；双键移位。标号需从双键位开始标起，分别为 1,2,3 或 1′,2′,3′。

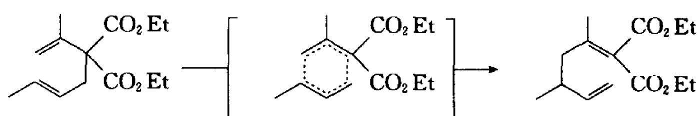


(2) 立体选择性强　Cope 重排反应和 Claisen 重排反应特点一样，具有高度的立体选择性。例如，内消旋-3,4-二甲基-1,5-己二烯重排后，得到的产物几乎全部是(Z,E)-2,6-辛二烯：

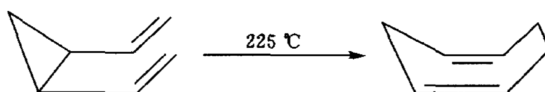


3. Cope 重排反应举例

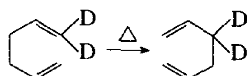
例 1：



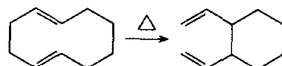
例 2：



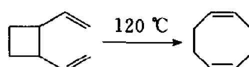
例 3：



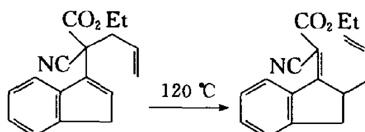
例 4：



例 5：

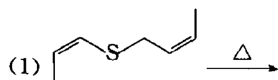


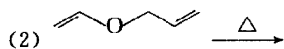
例 6：

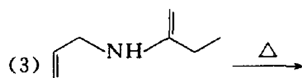


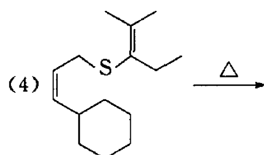
思考题

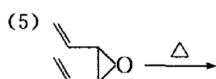
1. 完成下列反应。

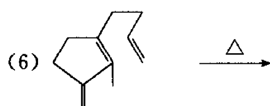
(1) 

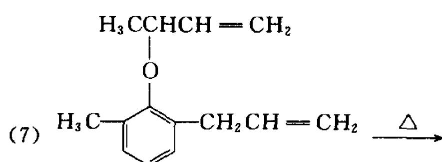
(2) 

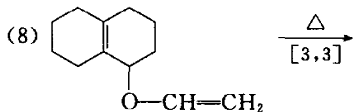
(3) 

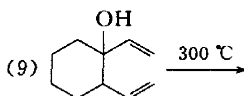
(4) 

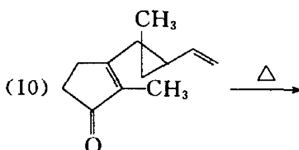
(5) 

(6) 

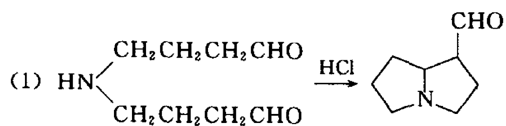
(7) 

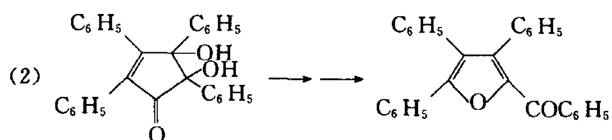
(8) 

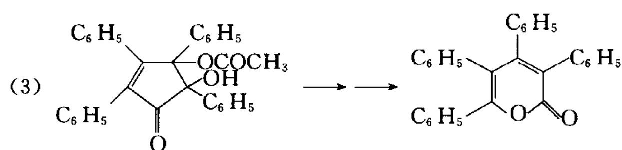
(9) 

(10) 

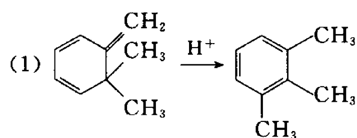
2. 写出下列反应的合理的反应历程。

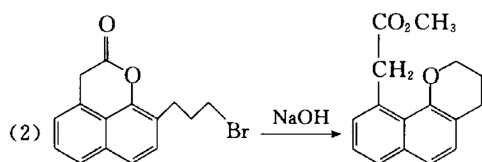
(1) 

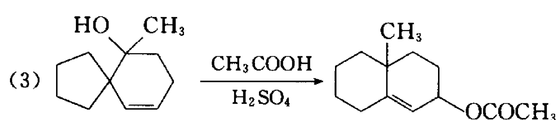
(2) 

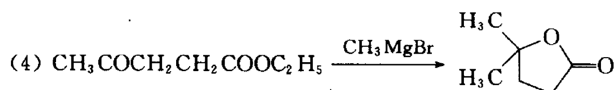
(3) 

3. 写出下列重排反应的过程。

(1) 

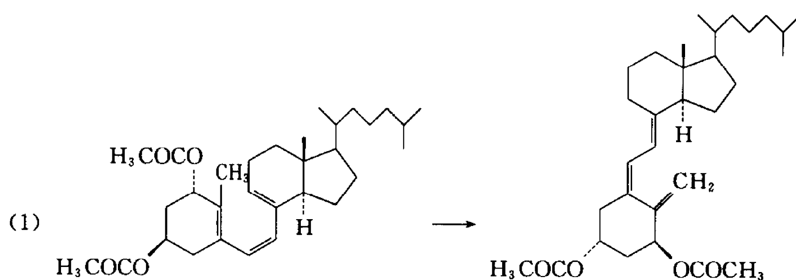
(2) 

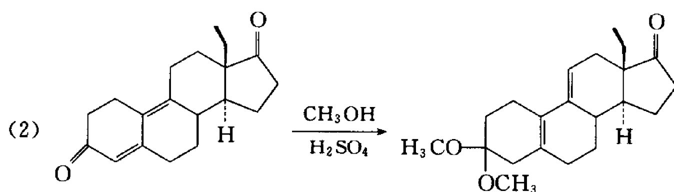
(3) 

(4) 

习　题

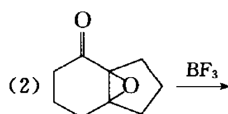
1. 判断下列反应的类型：

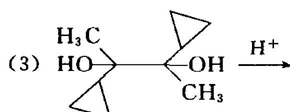
(1) 

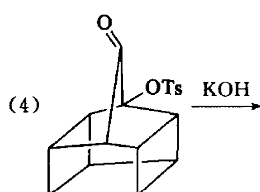
(2) 

2. 完成下列反应方程式：

(1) 

(2) 

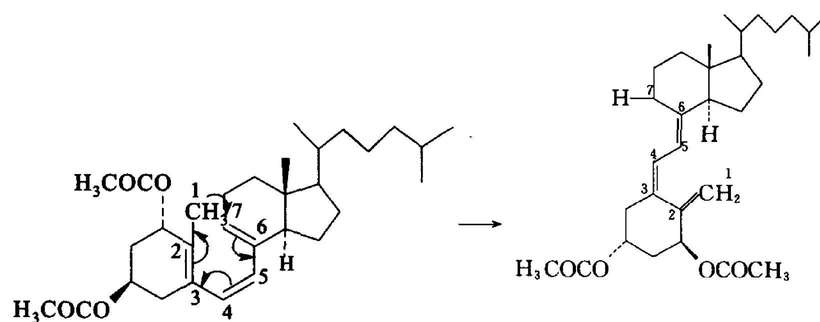
(3) 

(4) 

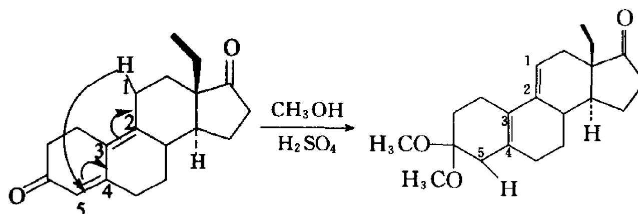
习题参考答案

1. 解：

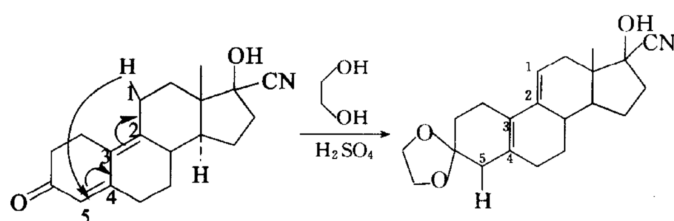
(1) 这是合成阿法骨化醇中的一个反应。该反应中发生了氢原子的[1,7]迁移重排。



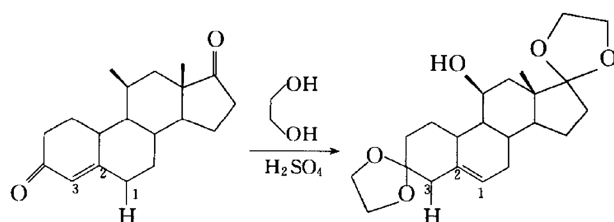
(2) 这是合成孕三烯酮中的一个反应。该反应中发生了氢原子的[1,5]迁移重排。



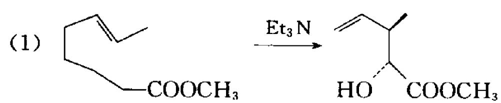
当不饱和酮形成缩酮的时候，经常会发生氢原子的[1,5]或[1,3]迁移重排。例如，合成米非司酮的第 17 步反应是将不饱和酮制成缩酮，发生氢原子的[1,5]迁移重排：

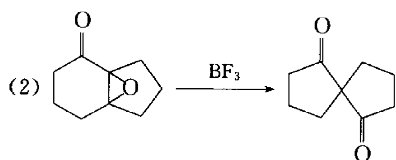


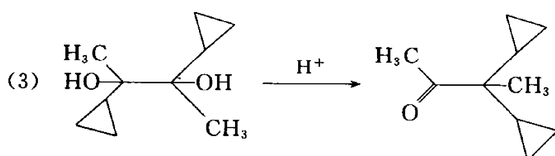
在合成去氧孕烯的第 2 步反应是将不饱和酮制成缩酮，发生氢原子的[1,3]迁移重排：

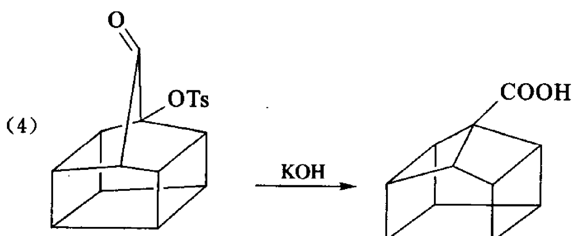


2. 解：

(1) 

(2) 

(3) 

(4) 

第19章 超分子化学简介

超分子化学是当代化学的前沿学科之一。它的发展不仅与大环化学(冠醚、八醚、环糊精、杯芳烃、C_{60}等)的发展密切相连,而且与分子自组装(双分子膜、胶束、DNA 双螺旋等)、分子器件等新颖有机材料的研究息息相关。

1987 年诺贝尔化学奖授予了美国的 C. J. Pedersen, D. G. Cram 和法国的 L. M. Lehn 教授,以表彰他们在超分子化学研究方面所做的突出贡献。Lehn 教授在获奖演说时曾为超分了化学做出如下诠释:超分子化学是研究两种以上的化学物种通过分子间力相互作用缔结而成为具有特定结构和功能的大分子体系的科学。简言之,超分子化学是研究多个分子通过非共价键作用而形成的功能体系的科学。

现代化学与 18 世纪、19 世纪的经典化学比较起来,它的显著特点是从宏观进入微观,从静态研究进入动态研究,从个别、细致研究发展到相互渗透、相互联系的研究。从分子内的原子排列向分子间的相互作用发展。从某种意义上讲,超分子化学淡化了四大化学、生物化学和材料科学的界限,着重强调具有特定结构和功能的大分子体系,从而为分子器件、材料科学和生命科学的发展开辟一条崭新的道路。如果说 20 世纪是共价键的世纪,那么 21 世纪必将是超分子化学繁荣发展的世纪。

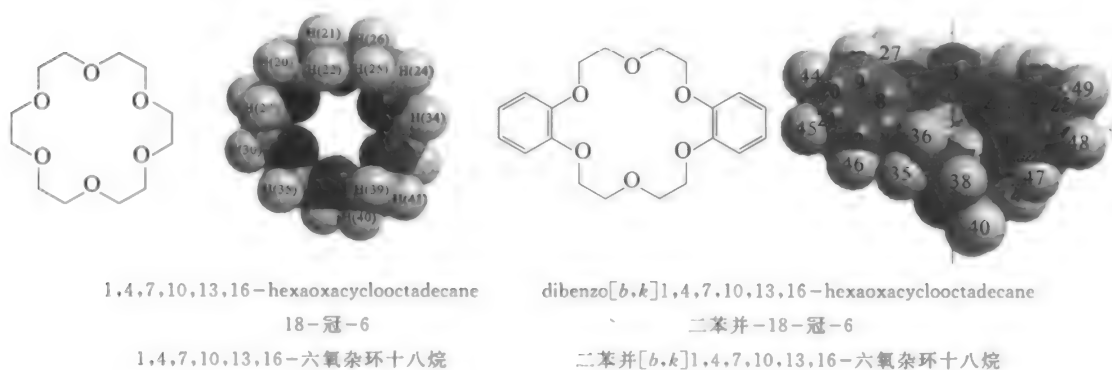
19.1 大环冠醚

像世界上许多重大发明创造一样,第一个冠醚化合物的发现也是出自一个偶然的机会。20 世纪 60 年代中期。美国杜邦公司的工业化学家 Peterson 想利用单保护的邻苯二酚和双(2-氯乙基)醚制备双酚化合物。由于它使用了纯度不太高的原料(其中含有一些未保护的邻苯二酚),反应生成了少量的二苯并 18-冠-6,这是人类合成的第一个冠醚化合物,当时的产率仅为 0.4%。可以这么说,冠醚的发现应归功于 Pederson 对实验现象的敏锐观察及对实验结果处理的一丝不苟精神。

该"副产物"良好的结晶性能和异乎寻常的溶解性能引起了 Peterson 的浓厚兴趣。该"副产物"在甲醇中微溶,但加入钠盐后,它的溶解度就变得很大,通常不溶于有机溶剂的高锰酸钾在加入该化合物后也能溶解在苯或氯仿中,使有机相变成紫色。后来,IUPAC 将这类物质称为冠醚化合物。

19.1.1 命名

冠醚的命名分为 IUPAC 命名和 Peterson 命名。例如:

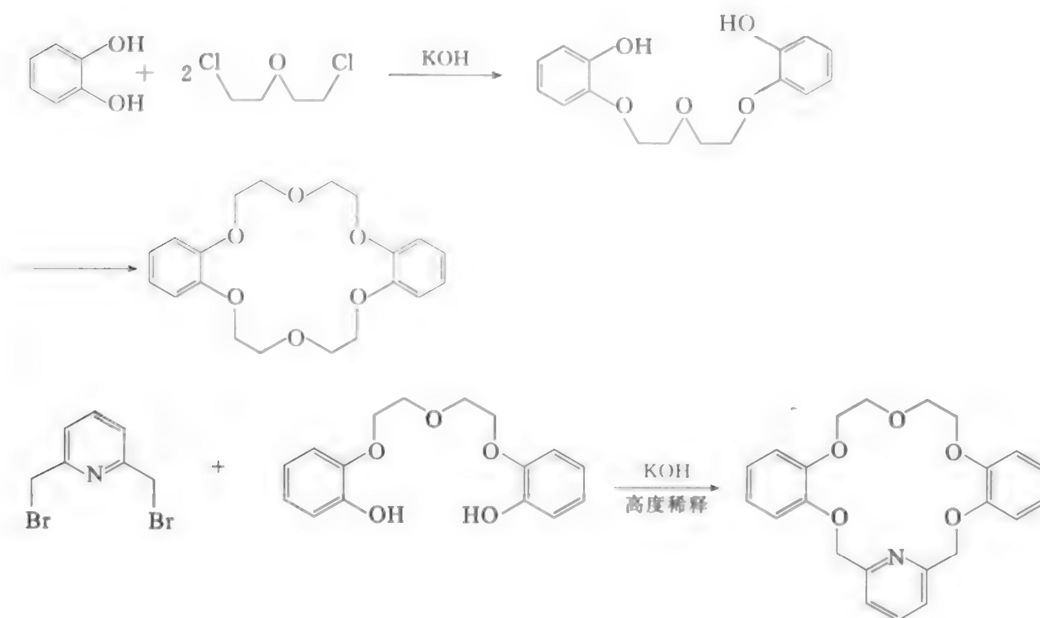


1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane
18-冠-6
1,4,7,10,13,16-六氧杂环十八烷

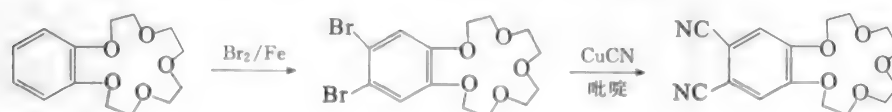
dibenzo[b,k]1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane
二苯并-18-冠-6
二苯并[b,k]1,4,7,10,13,16-六氧杂环十八烷

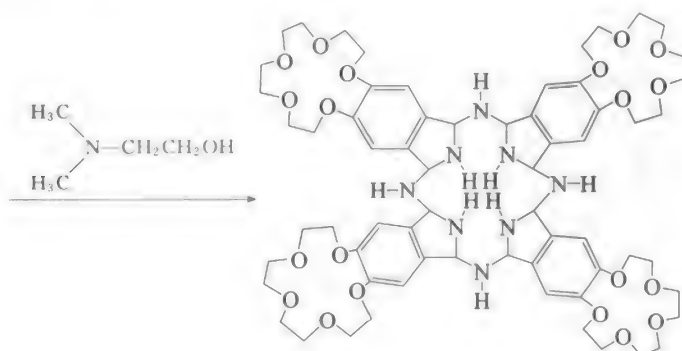
19.1.2 合成方法

将邻苯二酚或乙二醇及其衍生物与 β,β-二氯乙醚在碱性介质中反应，用 KOH 作模板剂及酸吸收剂，可以得到冠醚或其衍生物。

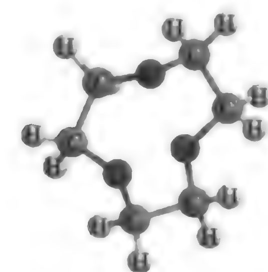


利用冠醚上已有官能团进行接枝反应，可制成其他类化合物的衍生物。

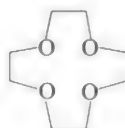
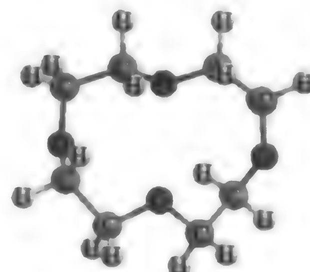




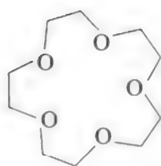
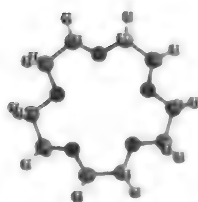
目前，人们已制得各种用途的冠醚，其主要类型有：

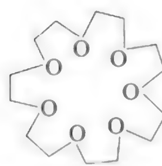
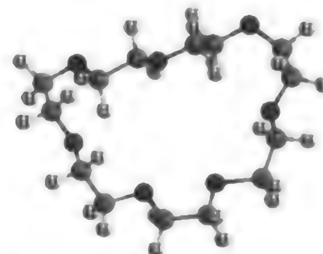
9-冠-3

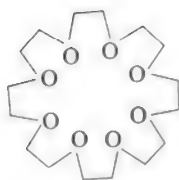
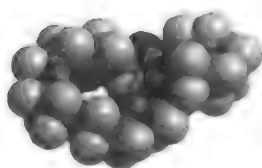
12-冠-4

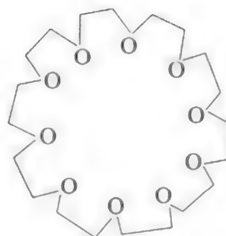
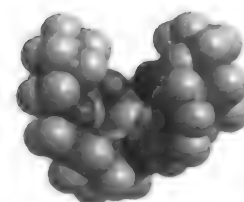
15-冠-5

21-冠-7

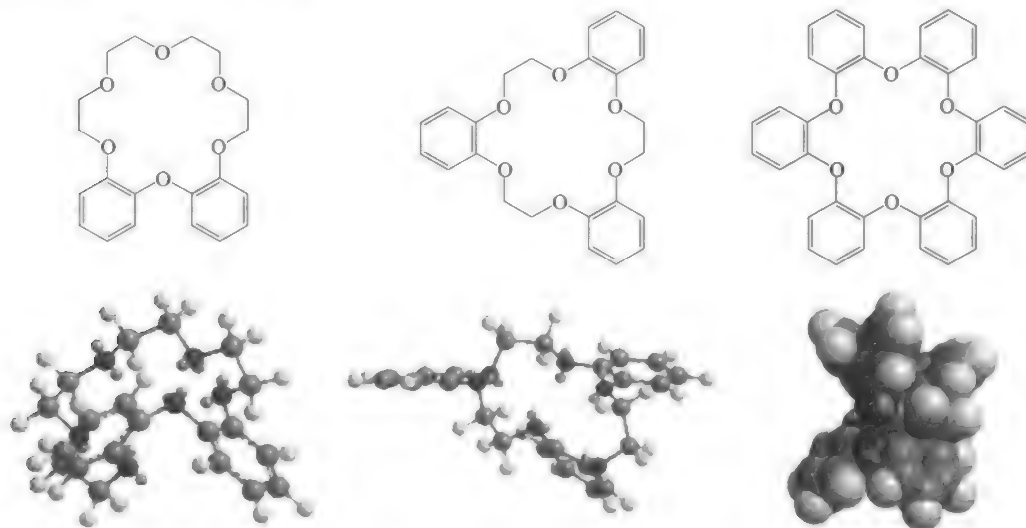



24-冠-8

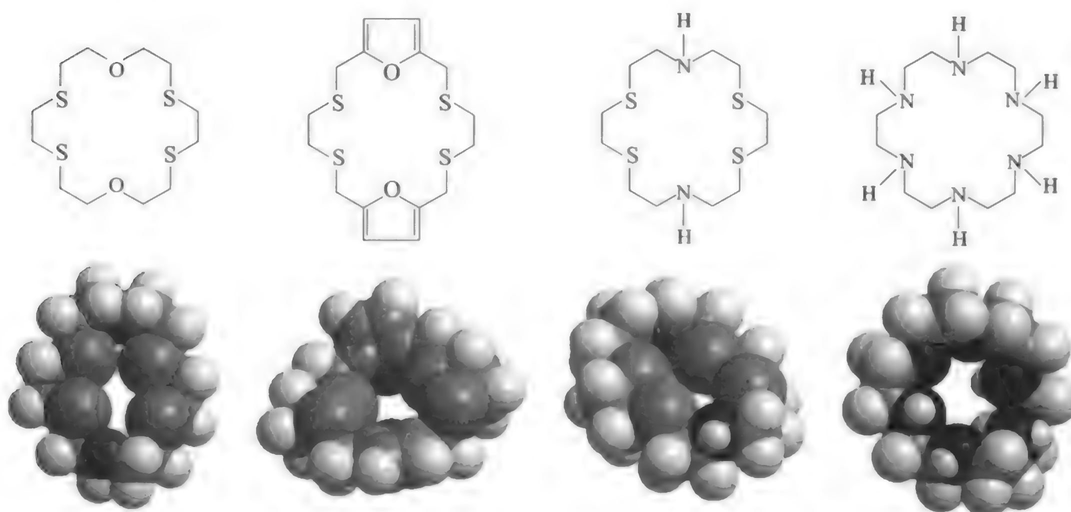



30-冠-10

下面是不同柔性的冠醚衍生物：

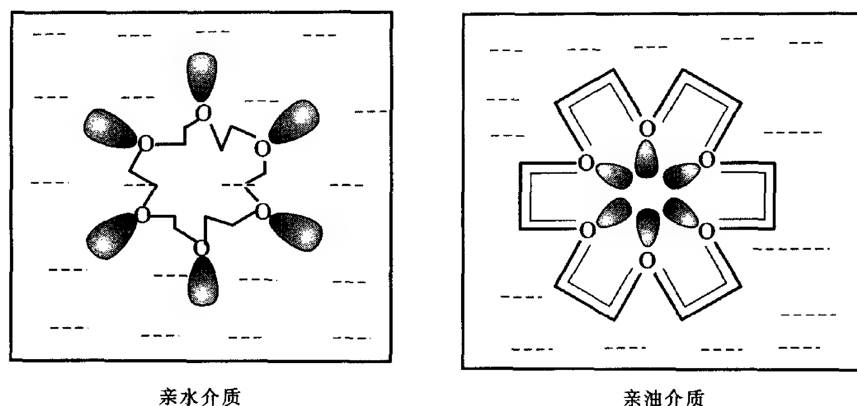


下面是不同柔性的杂原子冠醚衍生物：



19.1.3 冠醚的性能

冠醚一般都含有若干亚乙氧基(CH_2CH_2O)重复单元，每含有一个亲水的氧原子就相应的含有一个亲脂的亚乙基，根据 Hansch 亲脂性的标准，冠醚恰好处在零点，即处于亲水性及亲脂性之间的理想平衡状态。这就是冠醚为什么具有如此广泛的溶解性能。大多数冠醚既溶于亲水介质（如水和乙醇）中，又溶于亲脂介质（如苯和氯仿）中，使用不同类型的溶剂可以改变冠醚环的构象，见图 19-1。



亲水介质　　亲油介质

图 19-1　冠醚在不同溶剂中的构象

从图 19-1 可以看出，在亲水介质中，冠醚环上的氧原子朝向环外，亲脂的 CH_2CH_2 处于环内，形成了一个亲脂的"碳氢核"；而在亲脂性介质中恰好相反，亲脂的 CH_2CH_2 单元朝外，氧原子位于环的内侧，形成亲水的主腔。阳离子显然更容易进入由氧原子构成的空腔中，形成稳定的配位化合物。因此，溶剂的类型会影响冠醚形成配位化合物的能力。

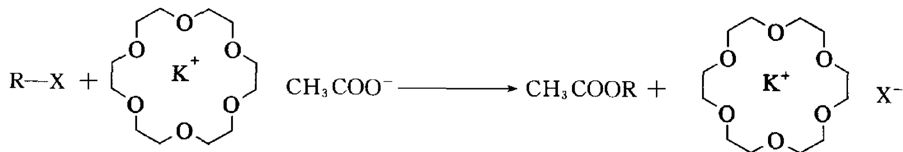
除溶剂类型外，环的大小和供电原子的位置等对冠醚阳离子配位化合物的形成也会有影响。18-冠-6 能与 K^+ 形成配位化合物，在水中，其配位常数近似为 10^2，在甲醇中它变得相当大，约为 10^6。该冠醚与 Na^+ 配位的能力比 K^+ 弱两个数量级。很明显，十八元环所形成的空腔尺寸更适宜与 K^+ 配位。不同的冠醚适合与不同大小的碱金属离子配位，体积最小的 Li^+ 可以和小环 12-冠-4 配位；稍大一些的 Na^+ 可以和 15-冠-5 配位；K^+ 可以和 18-冠-6 配位；体积最大的 Cs^+ 适宜与大环 21-冠-7 配位。

19.1.4 冠醚的应用

冠醚在有机合成、分离提取有效成分、分子生物学研究、分子识别等方面有重要作用。现仅举在有机合成中应用的几例。

1. 亲核取代反应

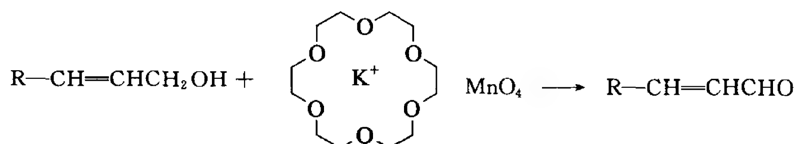
羧酸阴离子不是好的亲核试剂，冠醚络合羧酸盐之后，形成"裸露"羧酸阴离子，即羧酸阴离子被活化，能顺利与卤化物进行取代反应，形成相应羧酸酯。



2. 氧化反应

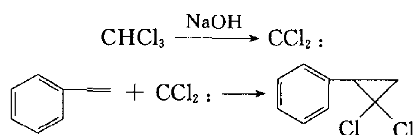
在经典的有机物氧化反应中，高锰酸钾是最常用的氧化剂，此法遇到的最大缺点是反应中有

大量过剩的 $KMnO_4$，其中部分 $KMnO_4$ 会分解成 MnO_2，因此在很多情况下，反应中要用大量溶剂将产物黄色沉淀物从中洗脱出，而利用冠醚相转移催化 $KMnO_4$ 氧化没有上述的困难。



3. 加成反应

在冠醚存在下，$CHCl_3$ 与碱反应，生成二氯卡宾，完成对苯乙烯的加成反应：



19.2 环 糊 精

环糊精(cyclodextrin)是淀粉在淀粉酶作用下生成的环状低聚糖的总称。从结构上看它们是由 6～8 个 D-(+)-葡萄糖以 α-1,4-苷键连接而形成的一类环状低聚糖化合物。在环糊精名称前面冠以 α、β、γ，分别表示其结构中含有 6、7、8 个葡萄糖单元，其结构如图 19-2 和图 19-3 所示。

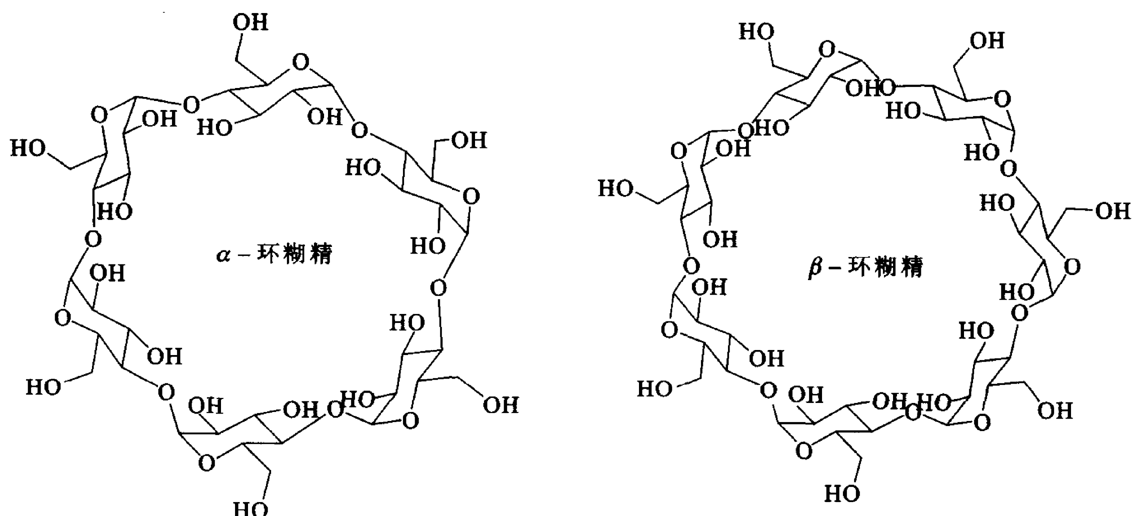


图 19-2 α-环糊精和 β-环糊精的结构

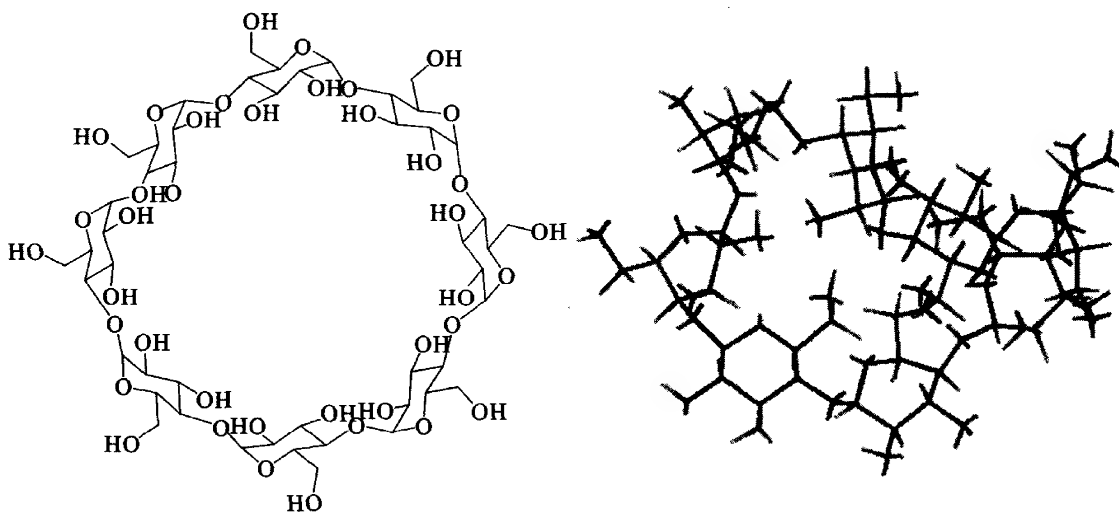


图 19－3 γ－环糊精及其三维图形

早在 1891 年，Villiers 就从淀粉的降解产物中分离得到了环糊精。100 多年来，对环糊精的结构和性能进行了广泛深入的研究，取得了大量成果，近年来探索、开发环糊精在超分子化学领域的应用又引起了人们极大的兴趣。

环糊精分子的外形像一个面包圈，环内所有葡萄糖单元都保持椅型构象，基本上没有发生变形。也有人把环糊精形容成一个没底的盘，从侧面看呈倒梯形，即上圈比下圈稍大。整个环糊精分子围成一个空腔，空腔内部除了醚键之外就是碳－氢键，所以是疏水性的。环糊精上的羟基向分子外伸展，具有亲水性，所以环糊精能溶于水中。

由于组成环糊精的葡萄糖都是 D 型的，因此环糊精本身也是有手性的。葡萄糖单元的伯羟基可以自由旋转。环糊精分子在碱性溶液中是相当稳定的，但易在酸的催化下发生水解。

环糊精的一个最重要的特点是能与多种化合物形成包合物。通常将环糊精称为主体，而把进入其腔内的化合物称为客体。

虽然环糊精在应用中存在着配位选择性较差、酸性介质中葡萄糖单元不够稳定等因素，但仍然在许多领域对环糊精的功能进行卓有成效的开发。例如，利用环糊精对光或氧气敏感物质、香料、药物及毒性物质进行包结，密封，利用有机物与环糊精的包结物进行选择性有机反应和有机合成；利用环糊精键合的高聚物进行凝胶色谱以及对映体的分离等等。环糊精应用中最典型的成就是在“酶模型”和“人造酶”方面。

作为一种“酶模型”，环糊精有许多优越的条件：

(1) 环糊精有很好的水活性，而绝大多数生理过程恰是在水作为溶剂的条件下完成的。

(2) 客体在空腔中的结合是可逆的，环糊精包结物中客体的释放速率通常比酶的慢。

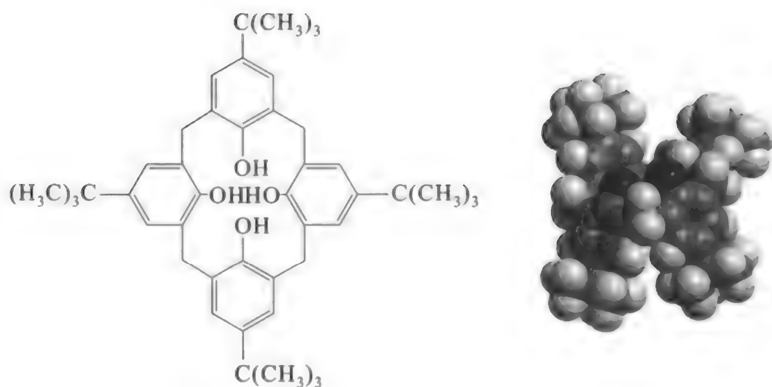
(3) 环糊精分子显示诱导的圆二色性，手性的环糊精空腔可与手性客体分子发生对映选择性配位。

(4) 大量的化学反应可通过添加环糊精来催化。例如，在添加环糊精后，对硝基苯酚酯的水解反应加速 750 000 倍。

为了进一步增加催化反应的速率或提高反应的选择性，人们对环糊精周边的羟基进行了选择性修饰。例如，在环糊精圆筒的一端加一个柔性的或刚性的“帽子”，使环糊精与客体形成的包合物外表面疏水性增加，环糊精与客体分子的结合更加紧密，满足某些特殊反应的要求。

19.3 杯 芳 烃

19.3.1 简介



杯芳烃(calixarene)是苯酚衍生物与甲醛反应得到的一类环状缩合物，因为它的分子形状与希腊圣杯相似，而且是由多个苯环构成的芳香族分子，故得名为杯芳烃，通常在酚羟基的对位还带有取代基。

图 19-4 为杯芳烃的结构和编号。

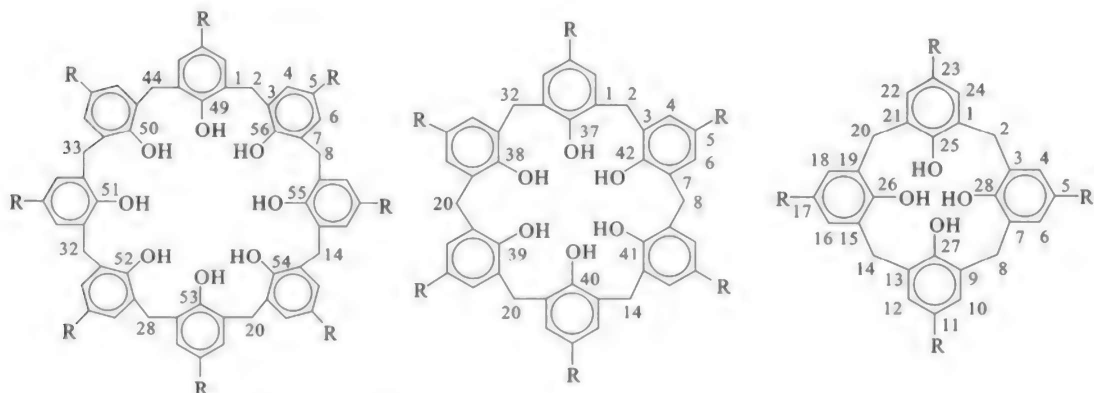
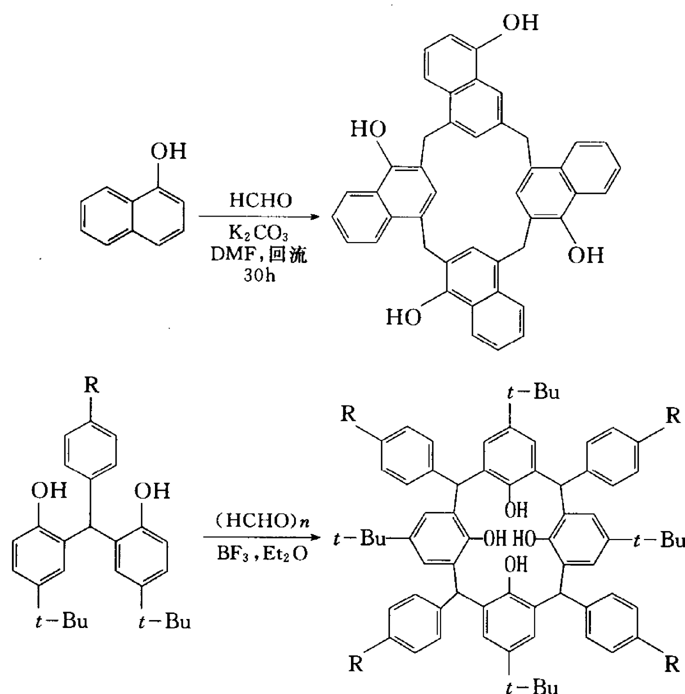


图 19-4 杯[8]芳烃、杯[6]芳烃、杯[4]芳烃的结构及编号

杯芳烃的命名可写为"杯[n]芳烃"，n 表示构成杯环的苯基的个数。这类化合物的起源可追溯到 1872 年，但其真正作为超分子化学领域的一个分支并引起人们广泛的关注，应起始于 20 世纪 70 年代末 Gutsche 等人进行的开拓性工作。杯芳烃是继环糊精、冠醚之后的第三大类充满魅力的新型主体化合物。

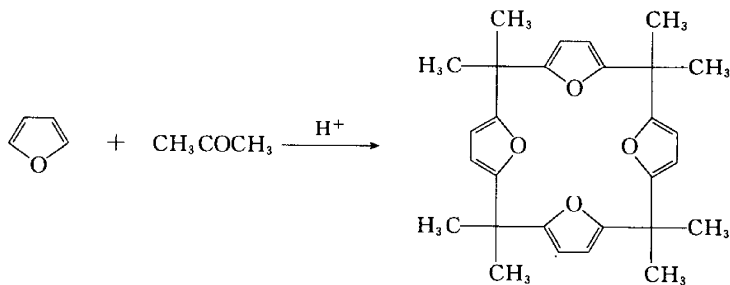
19.3.2　合成

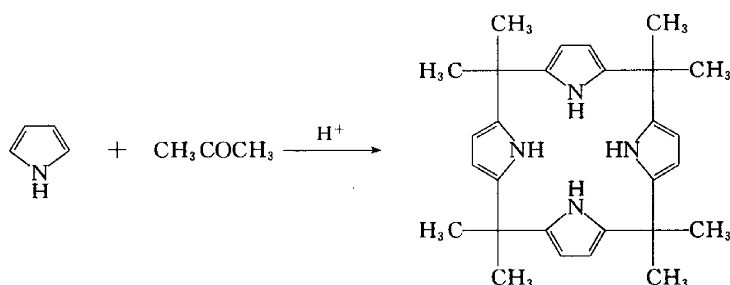
由萘酚对位苯酚和甲醛缩合可以方便地得到高产率的杯芳烃：



以杯[n]芳烃为母体，可以改变对位的取代基(改变 R)，替换羟基，或者修饰桥连两个苯的部分，就可以制造出各种各样的杯芳烃衍生物。

将杯芳烃分子内的苯酚单元换成呋喃环或吡咯环，即可得到含杂原子的杯芳烃化合物。例如：





19.3.3 结构特征

杯芳烃的环状结构底部紧密而有规律地排列着 n 个酚羟基，而杯状结构的上部具有疏水的空穴。前者能螯合和输送阳离子；后者能与中性分子形成配合物。环糊精形成的配合物的客体大多数为非离子型分子，冠醚形成配合物的客体大多数为离子化合物。而由于杯芳烃的这种独特的结构，离子型和中性分子均可作为其形成配合物的客体。疏水腔的尺寸随组合单元数 n 的增加而增大。常见的杯芳烃化合物为 $n=4\sim8$，因苯环及酚羟基容易发生取代，可通过化学修饰引入适当的官能团而获得具特殊功能的杯芳烃衍生物。

杯芳烃的另一重要特性之一是其空间结构的多样性。具有稳定构象的杯[4]冠醚及其衍生物常常表现出独特的识别能力。全氧杯[4]冠醚对碱金属及碱土金属离子有很好的络合作用。例如，具有 1,3-交替构象的二异丙基杯[4]冠-5 的 K^+/Na^+ 选择性非常高，甚至大于自然界的最佳 K^+ 载体缬氨酶素。含杂原子的杯[4]冠醚对重金属、过渡金属离子及镧系金属离子有较好的络合作用。例如，Schiff 碱型杯[4]冠醚可萃取 Pb^{2+}、Cu^{2+}、Eu^{3+} 等金属离子。杯芳冠醚不仅可以识别金属离子，还可以识别有机物离子，如季铵离子和胍盐离子。上述结构特点使杯芳烃化合物作为主体分子比环糊精和冠醚类衍生物具有更多样化的官能团取代结构和更灵活的空间调控余地。

杯芳烃具有以下一些优点：

(1) 易于一步合成，且原材料价廉易得；

(2) 可以制得一系列空腔大小不同的环状低聚体，满足不同体积客体的要求；

(3) 易于化学改性，利用母体杯芳烃可制备大量具有独特性能的杯芳烃衍生物；

(4) 具有熔点高且热稳定性和化学稳定性好的特点，在绝大多数溶剂中溶解度低，毒性低，柔性较好。

19.3.4 杯芳烃的应用

1. 分子识别作用

分子识别(molecular recognition)是生物体实现其特殊功能的基本过程，并在生命活动中起中心作用。生物酶高效专一地催化生化反应，抗体与抗原的强结合等都是生物领域内分子识别

的精巧实例。当今，利用合成的人工受体与适当底物之间的分子识别以建立仿生模型的研究，已成为生物有机化学前沿富于挑战性的领域之一。近年来已发展了多种人工受体的新模型，其中功能化杯芳烃是特别引人注目的受体类型之一。它能与不同大小、不同性质的客体分子相匹配。

杯芳烃能识别多种有机小分子，与其形成固态和液态包合物。分子识别方式是以氢键为主要推动力，以孔穴大小作为选择性的主要根据。Shinkai 研究了水溶性杯芳烃对三甲铵型阳离子客体的识别作用，发现其与客体形成1∶1($n=4,6$)或1∶2($n=8$)配合物，并且杯芳烃的多种构象异构体中只有锥型异构体才能与客体良好的匹配。识别的主要推动力为静电作用($n=4$)和疏水作用($n=6,8$)。

Wainwright 发现叔丁基杯[6]芳烃具有非常显著的螯合三氯甲烷分子的能力，且螯合速率很快，生成稳定的包合物，这为排除水中三氯甲烷污染物提供了一个新的方法。

由于杯芳烃的络合是由分子部分插入杯芳烃的空腔而实现的，因此，杯芳烃空腔足够大就应该能识别较大的有机分子，有报道，杯芳烃类受体与多种醌、二茂铁、甾体、笼碳等均能形成稳定的配合物。如某杯芳烃受体与 C_{60} 形成1∶1配合物，用以纯化 C_{60}，纯度达≥99.5%。显然如果 $n=4$，肯定不能与 C_{60} 1∶1形成配合物。

在杯芳烃上引入酯基、酰胺基、羧基和冠醚等构成的人工受体对主族元素、镧系、锕系以及过渡金属均能识别，与其形成稳定的配合物，并显示出独特的性能。

在核废料的处理中，修饰后的杯芳烃就能很好地完成这项任务。如杯冠醚(即杯芳烃通过苯环上的羟基参与形成的冠醚)通过改变环的大小就能很好地选择性地吸收Cs，而杯芳烃的氨基化合物则对碱土金属(如Sr)有很强的配位能力。

杯芳烃羧酸、酯及酰胺类受体对镧系(稀土)金属具有优良的选择性识别作用，羧酸-杯芳烃可用作稀土金属的选择性萃取剂。杯芳烃酰胺与 Ln^{3+} 形成的配合物具有通过能量传递实现光转换的功能。这类超分子体系可用作光化学分子器件、生物标记和分子探针等。

此外，杯芳烃受体与一些镧系元素的配合物具有新颖的催化性能，如杯[8]芳烃与Ce(Ⅳ)形成的同型双金属铈-杯[8]芳烃配合物，能在温和条件下催化底物酚实现区域性羟基化，从而开发了一种区域选择性羟化的新方法。

某些杯[6]芳烃衍生物受体对铀酰离子有异常高的亲和性和选择性。这种特性可由几何选择性得到合理的解释。将 *p*-sulfonatocalix[6]arene 交联到氯甲基化乙烯上，这种树脂就能在流量为30 mL/min的海水中，7d吸收1.08 mg铀。

近年来杯芳烃类受体与过渡金属离子的配位识别引起特别的关注。杯芳烃的功能化可赋予其适当的溶解性和优良的配位性能，因而这类受体是理想的仿酶基体。尤其是杯芳烃类受体作为金属离子的配体，可为过渡金属提供特殊的配位环境，另外它是一个两性的化合物，又能允许一些小的有机或者无机片断从某些方向进入，由于这两方面的性质使得杯芳烃有很好的选择性手性催化的潜力，完全有可能将杯芳烃设计成酶模型，用来模拟生物环境，催化各种反应。

2. 有机材料的稳定剂

由于其热稳定性和非挥发性，杯芳烃的衍生物已成功地用作有机材料的抗氧化剂，抗腐蚀剂，热、光稳定剂等。例如，Seiffarth 等发现，母体杯芳烃正丁基杯[4]芳烃不仅是聚烯烃的有效光稳定剂，而且是聚烯烃和1,2,3,4-四氢化萘的比较理想的抗氧化剂。其性能明显优于经典的

抗氧化剂 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚。

3. 黏合剂的固化加速剂

对叔丁基杯[4]芳烃的酯或酮类衍生物可用于氰基丙烯酸酯黏合剂的添加剂,以减少其在黏结过程中的固化时间。这些添加剂的作用是使黏合剂具有更强的键合多孔底物(如纸、皮革、纤维和木材等)的能力。其可能的机理是杯芳烃络合了体系中的阳离子,从而产生了对聚合反应具有引发作用的赤裸的阴离子。

19.3.5 展望

Murakami 等合成了一种新型的杯芳烃受体,其结构特点是:在杯芳烃平台上具有一氢原子受体部位,近旁还有一离子载体部位。当金属离子(Na^+)结合到离子载体部位时,受体部位便被极化,从关闭转到打开的状态。只有这时,客体才能与受体部位结合,金属离子的作用是成为打开受体部位的启动器,氢键在识别中起关键的作用。利用这种性质,可以用来设计出各种新型药物。现在有很多的药,很大一部分还没有到达病灶处,就已经在运输的途中消耗了很多,不仅减弱了药效,而且有可能在其他地方产生一些副作用,如果用这种特殊的杯芳烃包装它,在运输中经过正常部位时,并不会发挥作用。但一旦运到病灶处,由病灶处特有的离子将杯芳烃激活,由有关的状态转到打开状态,将药物释放出来,这样就可以正中目标。

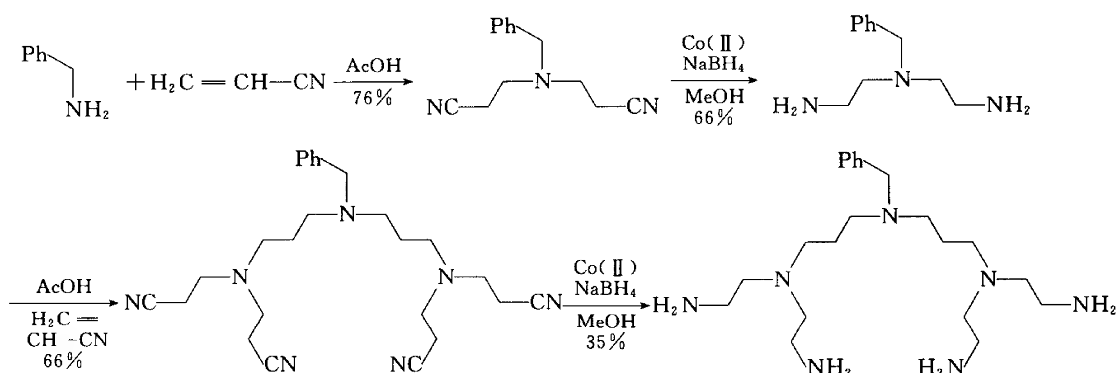
还可以设计一些更特殊的分子,在关闭状态时不显色,而一旦被某一特定的金属离子激活,构型发生变化,共轭效应变大很多,使其显色,或者至少在紫外光下显色,那么就能很简单地测出这种金属的含量。

将对称的杯芳烃的杯上周界引入不同的基团使其成为不对称的手性受体,当分子与其结合后,就会只有固定的一部分裸露在外面,这时是进攻试剂就只能从那个方向进攻分子,从而达到特定的手性催化效果。

19.4 树形化合物

19.4.1 简介

1978 年,Vogtle 及其同事进行了如下实验:第一步是先将苄胺与丙烯腈进行 Michael 加成反应;第二步是在硼氢化钠的催化条件下将氰基还原成氨基。虽然这种两步合成法广泛应用于多环和多分支化合物的合成,而且从理论上讲,这两步可以无限重复下去,实现分子增长,但在实际合成中,第二步的还原遇到了技术问题。还原仅仅重复两次,由于还原困难,产率太低而没有继续进行其后的还原。以后很长时间再也没有发现这方面的报道,但这毕竟是首次提出的将支链与支链组装起来的基团保护合成方案,第一次描述了“分步独立合成”的思想。



与此同时，高分子化学家也发表了大量关于高度支化大分子研究的文章。在这一挑战性的研究领域里，产生了重要突破，首次合成了高度支化的单分散聚合物。早在几十年前，Flory 就指出了 AB_2 型单体的聚合反应，并有众多的学者在理论上对这种反应的可能结果进行了研究。他们指出，这种聚合可能形成一种不同寻常的结构。1979 年，Denkewalter 等人利用多肽化学的技术合成了高度支化的聚赖氨酸衍生物，在每个支化单元上都引入了活性中心，而且每个支化单元的长度不等。后来发现这种分子是单分散的、非穿流的球体。

"在主-客体的相互作用中，为了构筑能与离子和分子客体成键的大分子空腔和假空腔，不断重复同一步骤的合成方法具有很多优点"，1978 年 Vogtle 在名为"分子空腔拓扑学的层状和非滑链状合成"的论文中提出这一观点时，唤醒了树枝形聚合物化学新时代的到来。1978 年，Vogtle 等人在有关这些内容的详细叙述中很大程度上拓展了重复合成方法在构筑主一客体系统中的应用。从此重复使用相似步骤的合成思想开始应用于制备很多新的和激动人心的材料。

1987 年诺贝尔化学奖获得者 Lehn 以图示的方法描述了构筑大环有机配合物的逐步合成方法，见图 19-5。

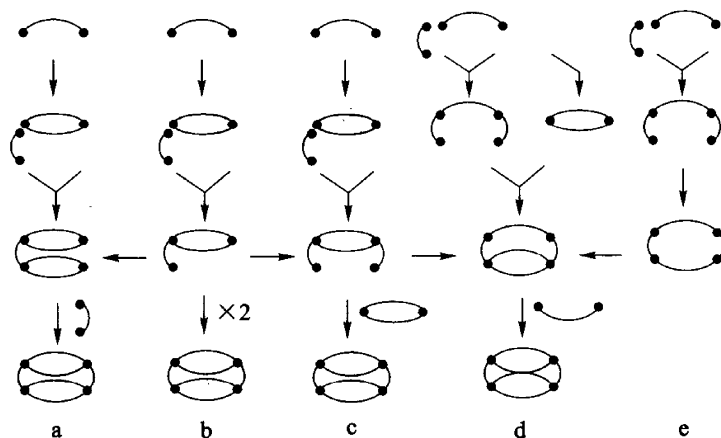
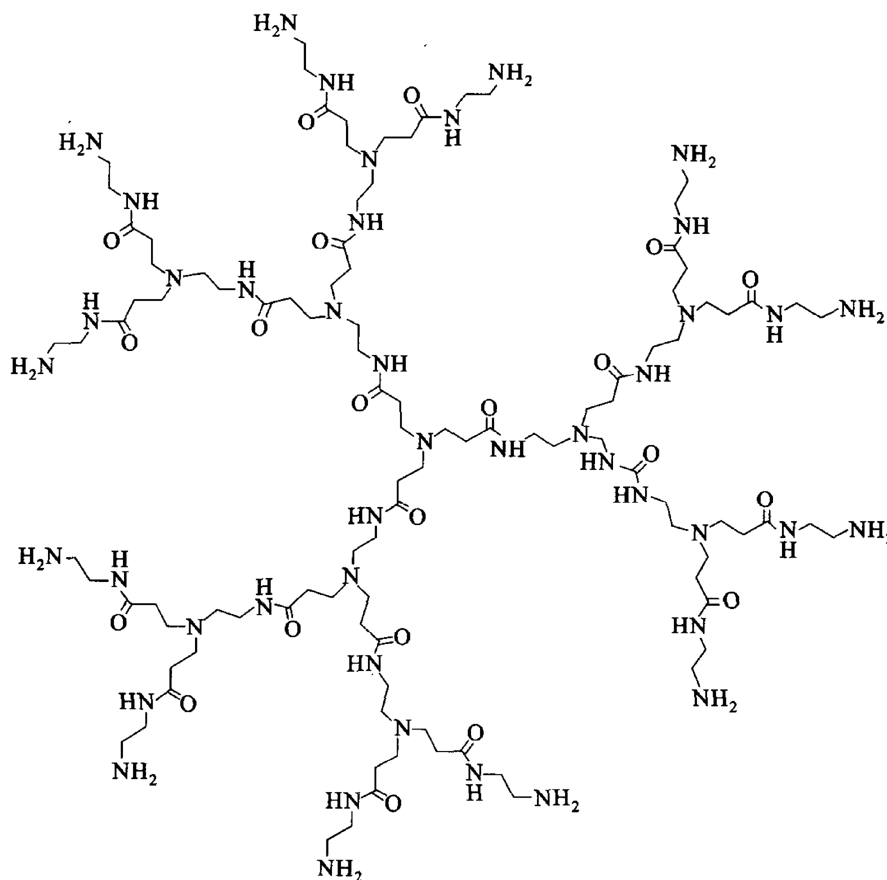


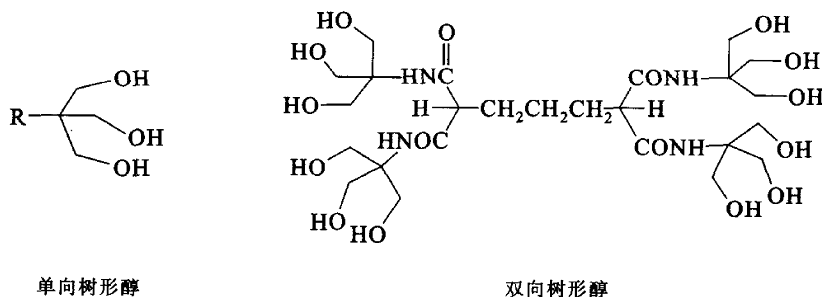
图 19-5　大环有机配合物逐步合成方法示意图

1985 年，美国 DOW 化学公司的实验室，Tomalia 及其同事设计了一种能够进行逐步聚合的

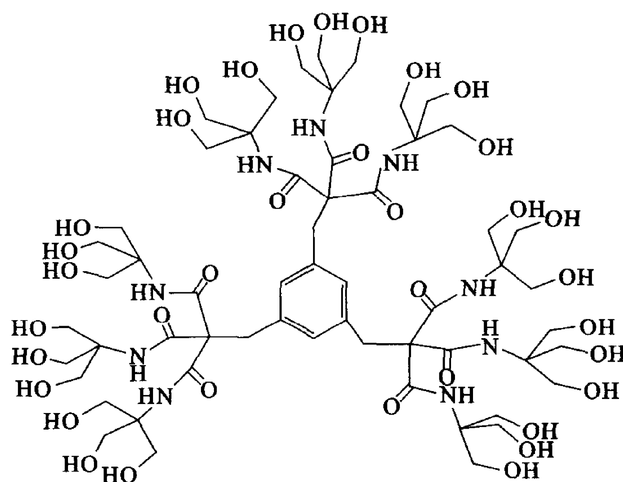
合成路线，得到了分散性极低的树枝形聚合物。这种树枝形聚合物被称为树形聚合物。



几乎在同一时期，Newkome 和他的同事们合成了一系列具有高度支化结构的化合物，在每一层都具有不同的结构。支化从四面体碳开始，如季戊四醇等，得到了非常致密的“乔木”结构。这些分子具有极性的表面官能团，如同超分子构筑单元一样，与共价键结合的胶束类似。根据烃骨架(或中性核)上所连楔形树枝醇数目的不同，Newkome 将通过 R—Br 和 $NaC(COOC_2H_5)_3$ 经取代、还原等反应步骤获得的产品称为单向树形醇、双向树形醇和三向树形醇，如图 19-6 所示。



单向树形醇　　　　双向树形醇



三向树形醇

图 19-6　单向树形醇、双向树形醇和三向树形醇

1994 年，Mikkel 以 tetrathiafulvalene(TTF)代替苯为核，报道了双向树形醇的五步转化合成，结构见图 19-7。

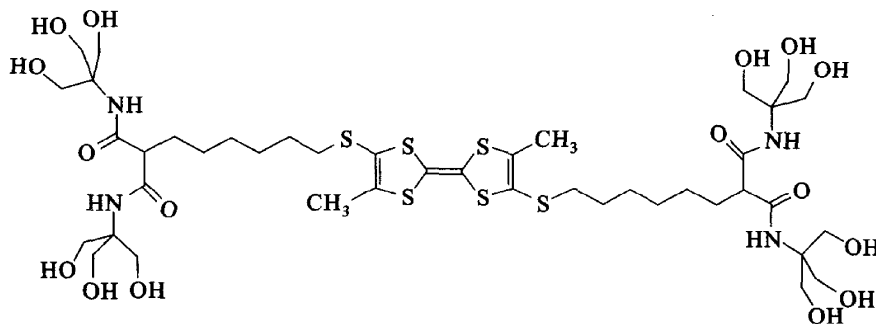
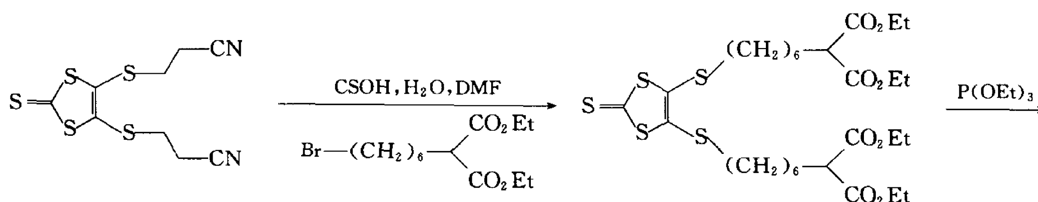


图 19-7　TTF 为核的双向树形化合物

其后，Bryce 报道了以 TTF 为核的相关树形醇衍生物的合成，并将其甲醇溶液通过涂敷的方法研究了其在不同感光底层上所形成的胶片的测试。图 19-8 是该化合物的部分合成路线。



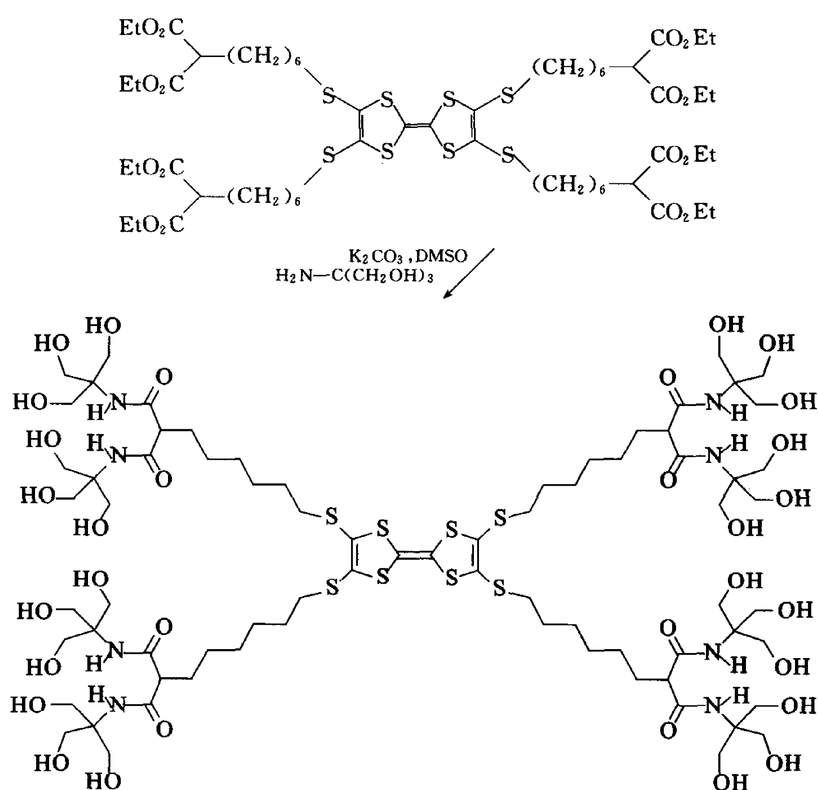
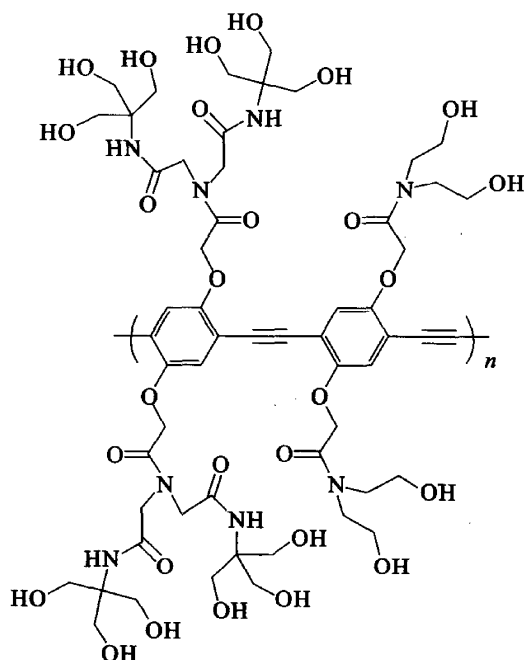


图 19-8 TTF 为核的树形醇衍生物的合成

2003 年，Kuroda and Swager 合成了以苯为核的树形醇化合物并对其聚合物做了相关研究。

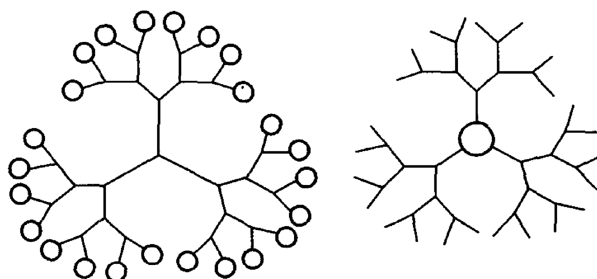


经过早期的萌芽阶段之后，人们对树形聚合物的研究兴趣迅速增长，今天，我们能在文献中不断看到新结构的树形聚合物被合成出来。自从 PAMAM dendrimer 商品化以来，人们一直致力于合成成本的降低以及转化率的提高，而树形醇自出现之日直到现在，不管是 Newkome 采用的原料 $NaC(COOC_2H_5)_3$ 还是后来出现的 TTF，其高昂的价格均无法与 PAMAM dendrimer 的原料（丙烯酸甲酯和乙二胺）相提并论。

树枝状大分子（dendrimer）是 20 世纪 80 年代中期开发的一类三维、高度有序，可以从分子水平上控制、设计分子的大小、形状、结构和功能基团的新型高分子化合物。它们高度支化的结构和独特的单分散性使这类化合物具有特殊的性质和功能。例如，分子具有精美的外形、内部具有广阔的空腔、外部具有大量的活性基团等。它们在催化和药物输送领域已显示出了良好的应用前景。

19.4.2 树形大分子的结构特点

树形大分子的结构是呈树枝状，内部含有大量的"空腔"，分子的外部含有大量的活性功能基团。分子内部的"空腔"大小和外部端基的"数目"和分子之间的"尺寸"都可以进行严格控制。催化活性中心可以在树形大分子的外部，也可以在内部，结构如图 19-9 所示。



O 为过渡金属催化剂

图 19-9 树形化合物示意图

树形大分子除了分子本身的特殊结构外，还具有纳米尺寸，并能以分子形式溶解。在完成均相反应后，可以通过简单的分离技术将催化剂从反应产物中分离出来，即这类新型催化剂可以实现均相催化剂的固载化。

19.4.3 催化活性中心在核心位置的树形大分子

这类催化剂是将原来的催化剂活性中心进行"树枝化"，即在催化剂的活性中心上引入一个或多个树形大分子。Brunner 报道的树形大分子的结构与酶内的取代基类似，因此他向高分子科学中引入了"树形酶"一词。一代的"树形酶"可通过向手性的化合物中加入一价铜离子生成，它用来催化苯乙烯与重氮基乙酸乙酯的环丙化反应。此外，他还报道了以二磷烷为核心的"树形酶"，即在二磷烷核心周围是采用树形大分子进行功能化。这种分子可以作为铑的配体，一价铑

的配合物可用来催化乙酰氨基肉桂酸的加氢反应。

Blom 等用手性吡啶基乙醇为核心的 frechet 型树形大分子作为苯甲醛与二乙基锌加成反应的催化剂。结果表明，采用不同支化取代的催化剂，产物的收率最高能达到 85%，但不同支化代的树形大分子催化剂得到对映体的比例不同。

Bhyrappa 用一代和二代树形芳香聚酯对氯化卟啉锰进行功能化，即将较大体积的树形取代基连接到锰核心上，形成了一种树形大分子催化剂。这种催化剂可以催化多种烯烃和亚碘酰苯的环氧化反应，环氧化物的收率和选择性随着树形大分子代数的增加而增加，催化活性均大于未经树枝化的卟啉锰催化剂。

Chow 等合成了一种树形含二价铜离子的双吡唑啉催化剂，用来催化 1,3-环戊二烯和丁烯基酰亚胺的 Diels-Alder 反应。结果表明，该反应速率在支化代为 1 和 2 时保持恒定；支化代为 3 时，由于树形分支的折叠，立体位阻效应增加，导致反应速率急剧降低。王金凤等将 3 代聚酰胺-胺分别与苯甲醛、苄基氯和三苯甲基氯反应对端基进行修饰，然后再将被修饰后的树形高分子与 $TiCl_4$ 反应，将三种树形高分子连接到 Ti 原子上，得到了三种络合催化剂，其中前两种催化剂对 α-甲基苯乙烯的聚合反应显示出了一定的催化活性。

Groot 采用二苯基膦合成了两种树形大分子配体，再将这两种配体引入到羰基铑催化剂中，形成两种树形大分子催化剂，它们对 1-辛烯的羰基化反应均有一定的催化活性。Park 等通过配位将 Ni 和 Ru 引入到 PAMAM 分子的内部，再通过电化学反应制备出树枝状纳米颗粒，对乙醇的氧化反应具有很高的催化活性。Crook 在 PAMAM 内部的“空腔”中引入过渡金属离子 Pd，然后再用 $NaBH_4$ 将其还原成金属颗粒，制备出含过渡金属胶束的树形大分子，这种胶束可作为均相加氢催化剂，用于催化丙烯醇和 N-异丙基丙烯酰胺的加氢反应。由于催化剂的活性与树形大分子配体的大小和柔曲性有关，用内部具有催化活性中心的树形大分子在反应中进行区域控制或立体控制很困难，因为树形大分子的柔曲性太大，提供的催化环境并不稳定。此外，随着支化度的增加，分子的体积变大，末端基向内部折叠也会大大降低催化剂的活性。所以，人们开始将催化剂的活性中心引入到树形大分子的外围，形成一类新型的催化剂。

19.4.4 催化活性中心在外围端基的树形大分子

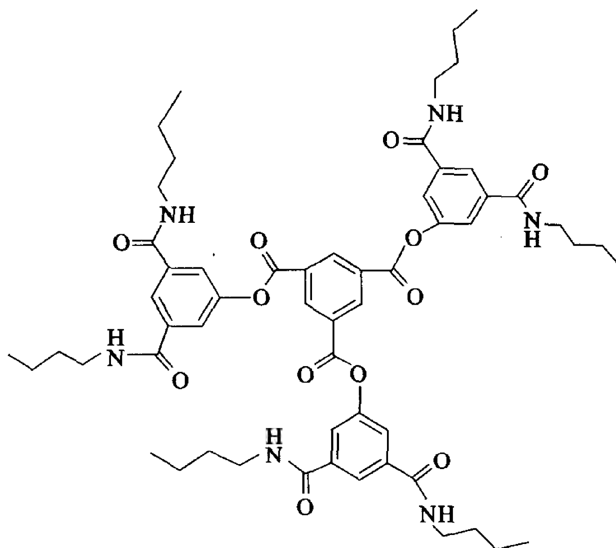
Ford 首先报道了外围具有催化位置的树形大分子催化剂，它是具有 12 或 36 个季铵离子终止基的聚醚，它对 3-硝基苯并吡唑基-3-羧酸盐的脱羧反应具有催化活性。Knapen 等合成了以芳基镍为侧基的一代硅烷树形大分子，它将催化位置都连接到树形大分子的骨架上。这种含镍的催化剂可以催化甲基丙烯酸甲酯和四氯化碳的 Kharasch 加成反应，反应结束后，可采用超声波过滤技术将催化剂过滤除去。聚丙烯亚胺树形大分子对 Cu、Zn、Co 和 Ni 等多种过渡金属都有很强的亲和力，它与 $CuCl_2$ 或 $ZnCl_2$ 反应，可以得到具有特定尺寸的球形、具有纳米结构的配合物催化剂。这类催化剂可以催化 p-硝基苯二苯基磷酸盐的水解反应，其中含金属铜离子的低代树形大分子催化剂的催化活性最高。

Marquardt 制备出了含有 6 个凹面的二代芳香醚的树形大分子，可用来催化乙醇和苯乙烯酮的酰化反应，同时对仲醇和叔醇也具有较高的选择性。这种催化剂可采用纳米过滤技术回收，

回收率达到70%～90%。Reetz等合成了外围具有二苯基亲水配体的三代聚丙烯亚胺树形大分子，其中含二价钯离子的催化剂可催化Heck反应。含一价铑的树形大分子也可以用来催化1-辛烯的羰基化反应。这类纳米级的催化剂不但可以用膜分离技术除去，而且很容易实现工业化生产。

Alper等也采用树形大分子催化剂针对Heck反应进行了研究，他们将Pd的膦配体引入到聚酰胺-胺型树形大分子上，制备出一种复合物催化剂。该催化剂对溴代苯与苯乙烯、丁基丙烯酸酯的Heck反应非常有效，产物的产率很高，催化剂也很容易得到回收。

Kollner等合成了含6个和8个二茂铁基膦配体的树形大分子，含有6个配体的树枝状核心结构。这些树形大分子与金属铑形成的配合催化剂在甲醇中可以催化二甲基衣康酸的加氢反应，虽然将活性中心引入到树形大分子上以后，对映体的选择性几乎没有改变，但这种催化剂可以通过过滤除去，克服了传统均相催化剂的缺点。



Moss研究了这种树形催化剂对Fischer-Tropsch反应的影响。在Fischer-Tropsch合成条件下，树形催化剂是亚稳性的。由于Fischer-Tropsch反应的产物是烃类混合物，一些特殊的碳氢化合物产物在实验中得到了证实，催化活性明显高于RuPSi催化剂。

Maraval应用含有24个Ru的二磷配体的3G树形大分子催化剂用于丙二腈和环己酮的Knoevenagel缩合反应，得到不饱和的腈化物，它与单体配合物相比，活性较高，损耗较小。Garber等合成了一类以硅为核心，含有4个枝叉的含Ru树形大分子催化剂，它对环化反应具有较高的催化活性，而且可以再利用。

通过采用不同的合成方法可以设计出具有特定结构的树形大分子，再将催化活性中心引入到树形大分子的不同位置，得到具有特定结构的催化剂。由于这类催化剂可以实现均相催化剂的固载化，使其成为催化领域的一个新的研究热点，而且展现出了良好的工业化前景。

19.4.5 合成方法

1. 发散合成法

1985 年 Tomalia 和 Newkome 几乎在同一时间独立发表了这种由一个中心向外逐级扩散的合成方法，为高分子的合成开辟了一个新的领域。合成过程如图 19－10 所示。

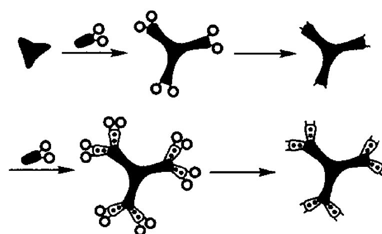


图 19－10 发散合成示意图

2. 收敛合成法

该方法是 1990 年 Frechet 提出的。它是采用发散法合成树形大分子的一部分，即一个楔形结构，然后再与核心连接，最后形成一个新的树形大分子。这种合成方法非常巧妙，使端基的结构非常完整。其生长示意图如图 19－11 所示。

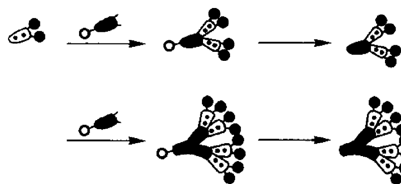


图 19－11 收敛合成示意图

3. 高度核心和支化单体合成法

这种方法是 Frechet 科研小组在综合了发散法和收敛法的优点后发展起来的一种新的合成方法，即分别合成一个高度支化的核心和一个高度支化的单体。这种单体也具有楔形结构，然后再将高度支化的单体连接到每一个高度支化的核心枝叉上，从而合成了一种新的树形大分子，见图 19－12。

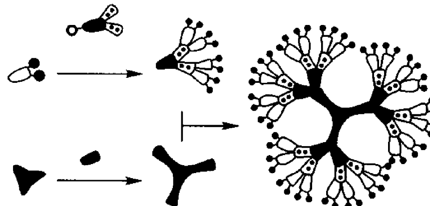


图 19－12 高度核心和支化单体合成

4. 双倍指数混合生长合成法

Kawaguchi 等建立的简捷快速的双倍指数混合生长合成方法，是树形大分子合成领域的最大突破。它的原料是一种带有双活性基团的单体，通过保护和去保护，形成两个带有活性基团的单体。这两个单体反应形成了一个具有支化结构的、同样带有双活性基团的单体。重复上面的反应过程，最终得到了一种高度支化的树形大分子，见图 19－13。

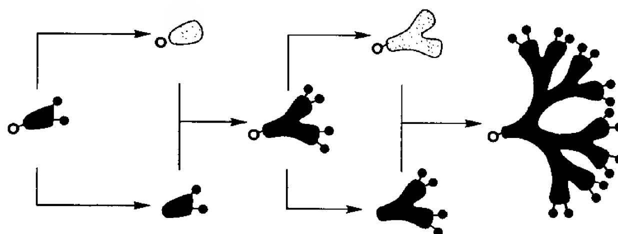


图 19－13 双倍指数混合生长合成示意图

本书作者通过双倍指数混合生长合成法合成带有螺环结构树形化合物。图 19－14 是以苯三甲醛为树基的带有螺环结构的树形化合物的合成示意图。

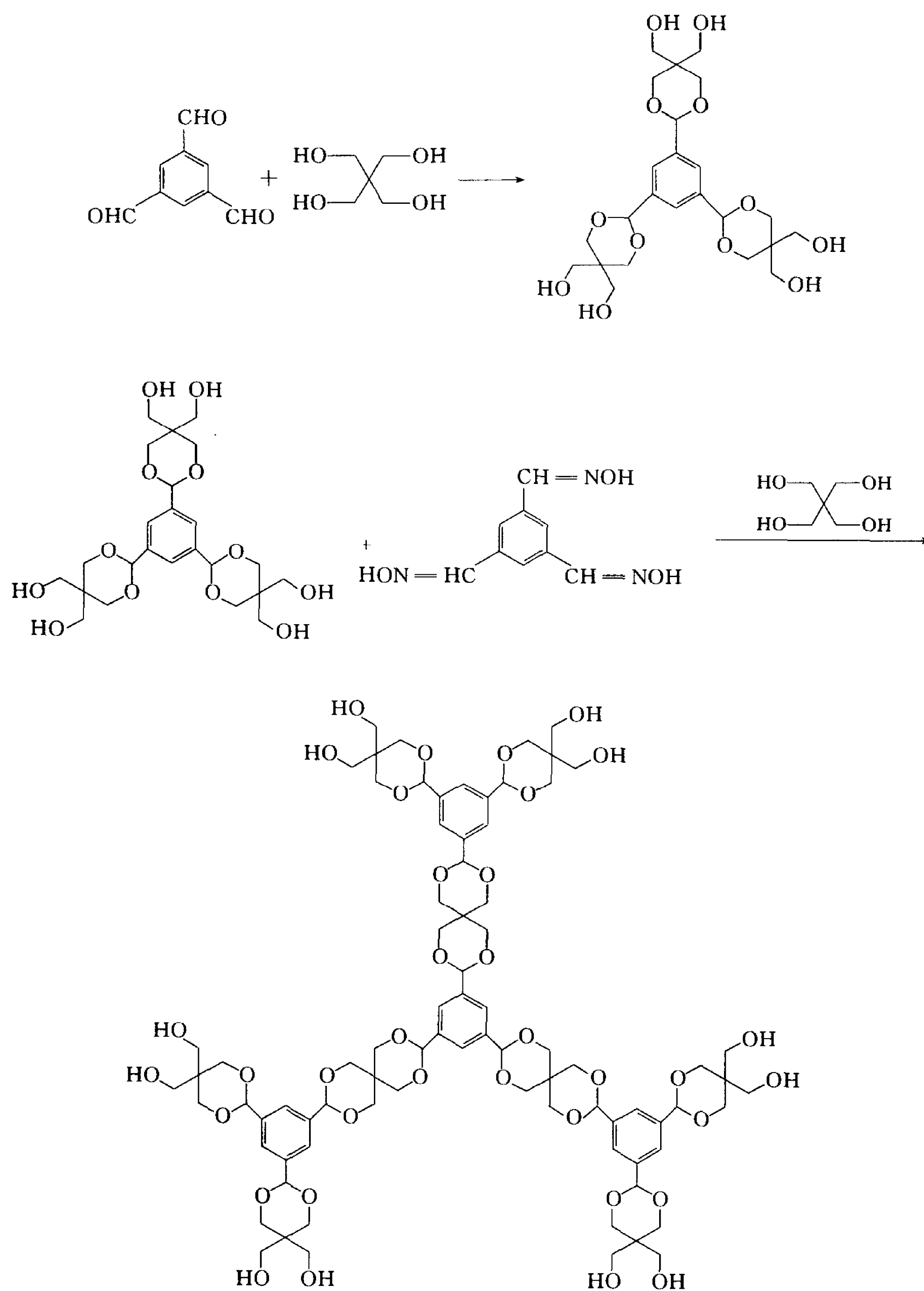


图 19－14　带有螺环结构的树形化合物的合成示意图

图 19-15 是以三乙酰基苯为树基的带有螺环结构的树形化合物的合成示意图。

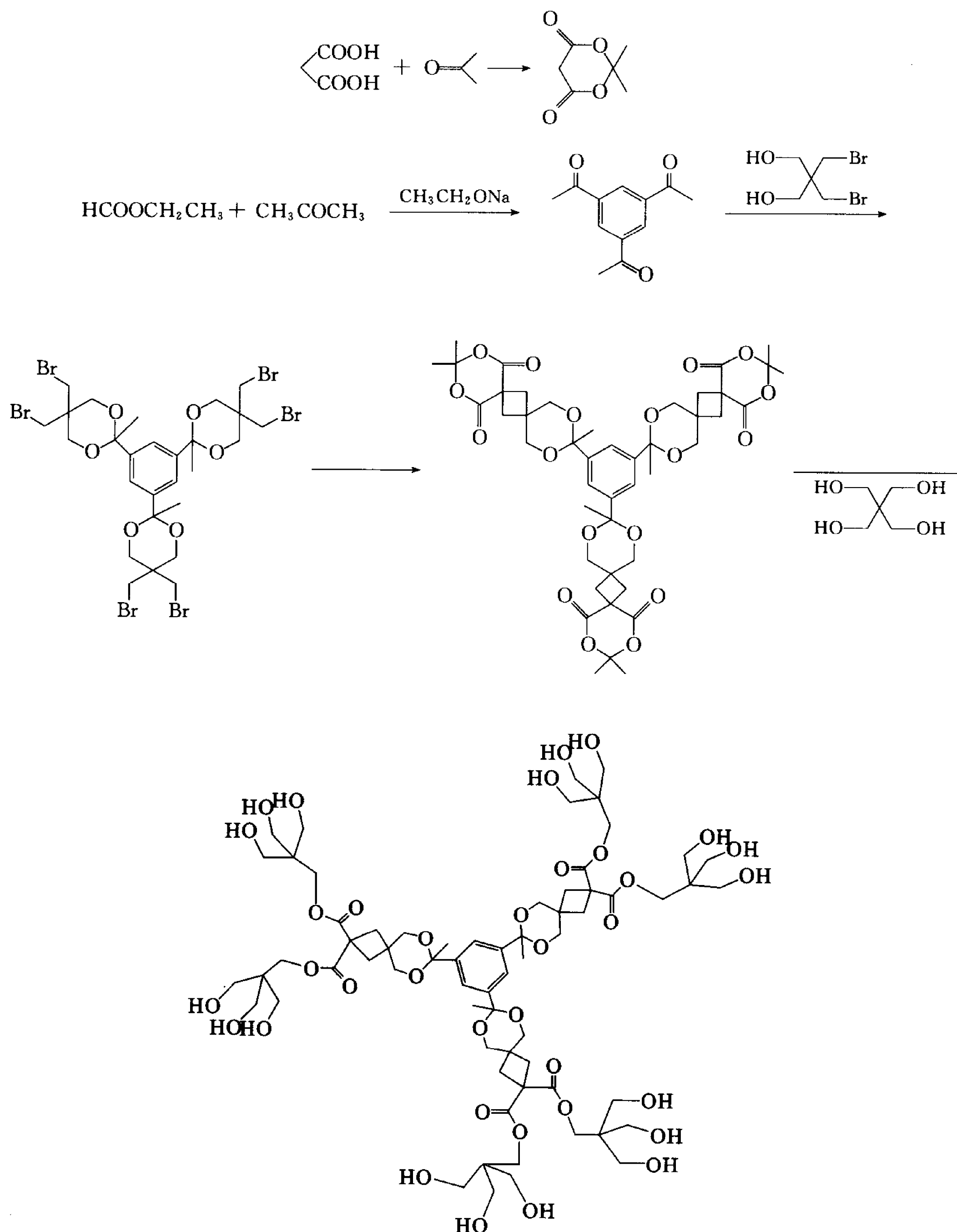


图 19-15 树形化合物的合成示意图

该化合物具有以下优点:结构规整、外围含有大量活性官能团可以连接手性基团用作催化

剂；化合物本身具有手性 C_2 轴结构，对其进行稍加修饰，即可得到手性树形醇化合物，由于手性 C_2 轴结构在催化方面的独特效果，所以该系列化合物本身也可以开发成催化剂。

5. 典型的树形大分子化合物[①]

如图 19－16，图 19－17，图 19－18，图 9－19 所示。

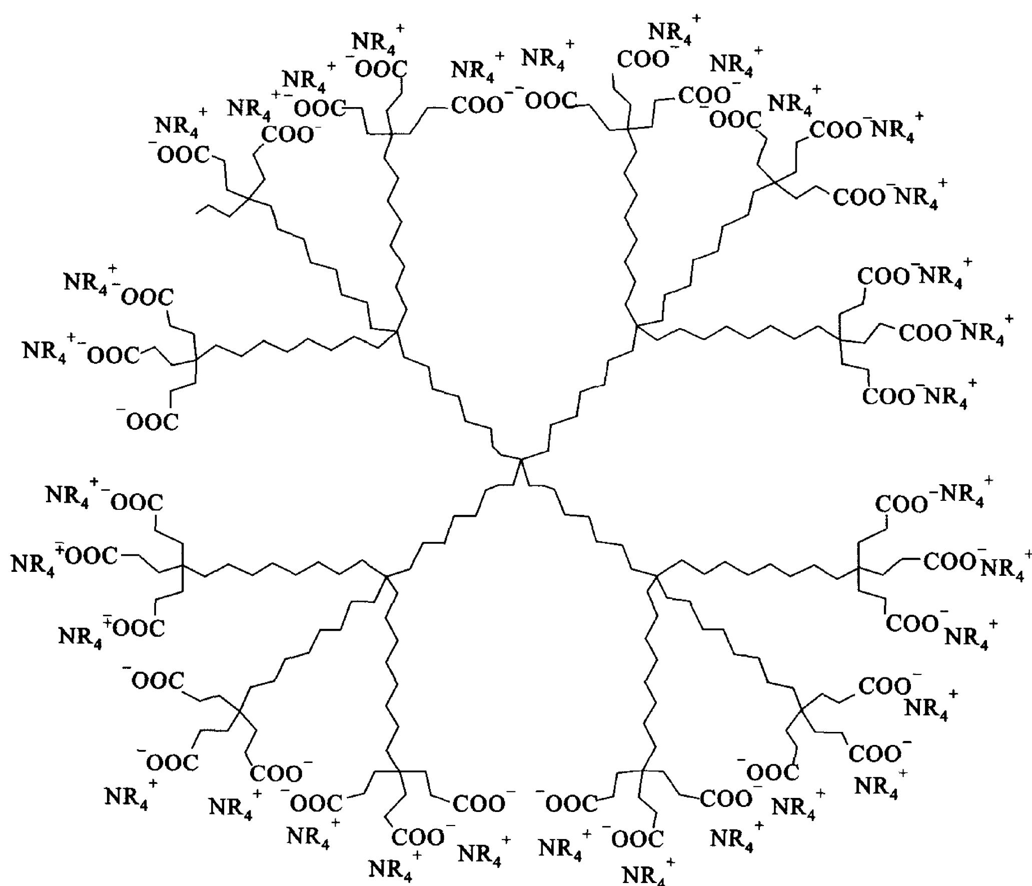


图 19－16 Newkome G R 等人合成的外围带有羧酸铵的树形化合物

① 参考：Fanwen Zeng，Steven C. Zimmerman Chem Rev. 1997，97：1681.

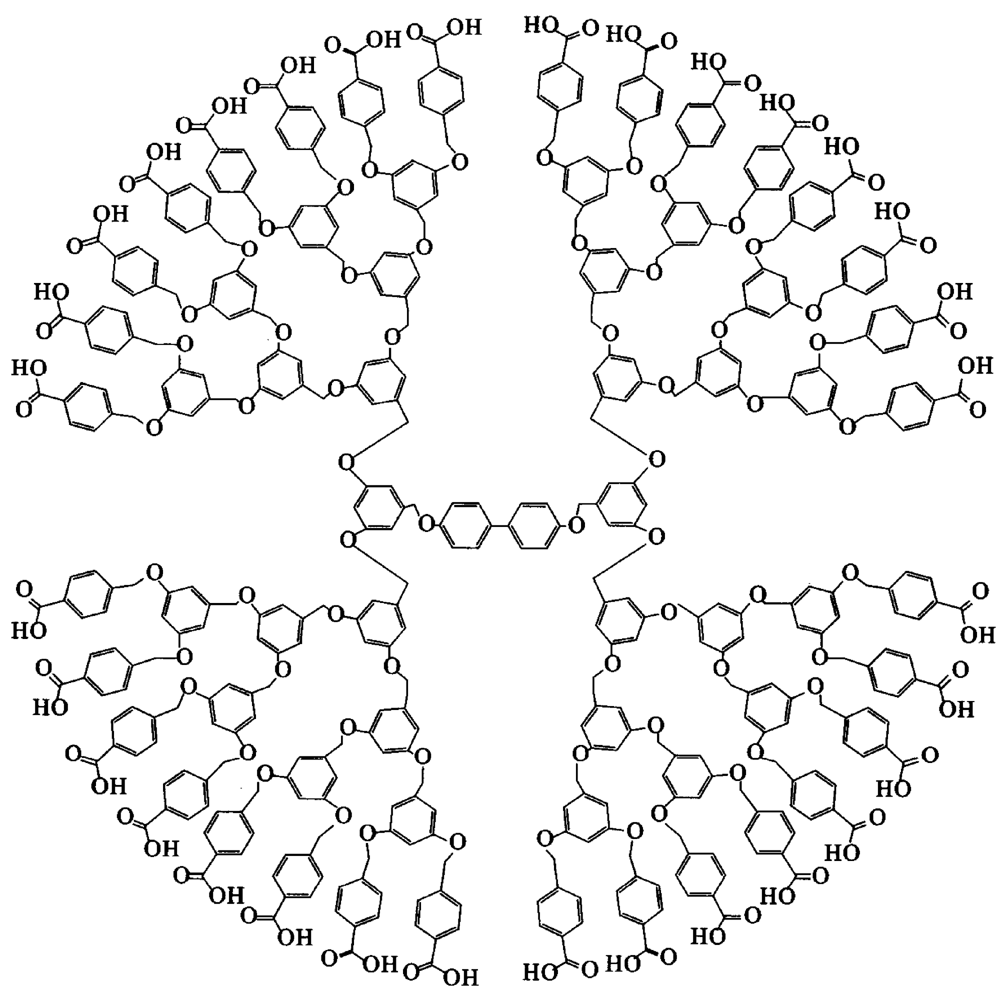


图 19－17　Frechet J M J 合成的外围带有羧基的树形化合物

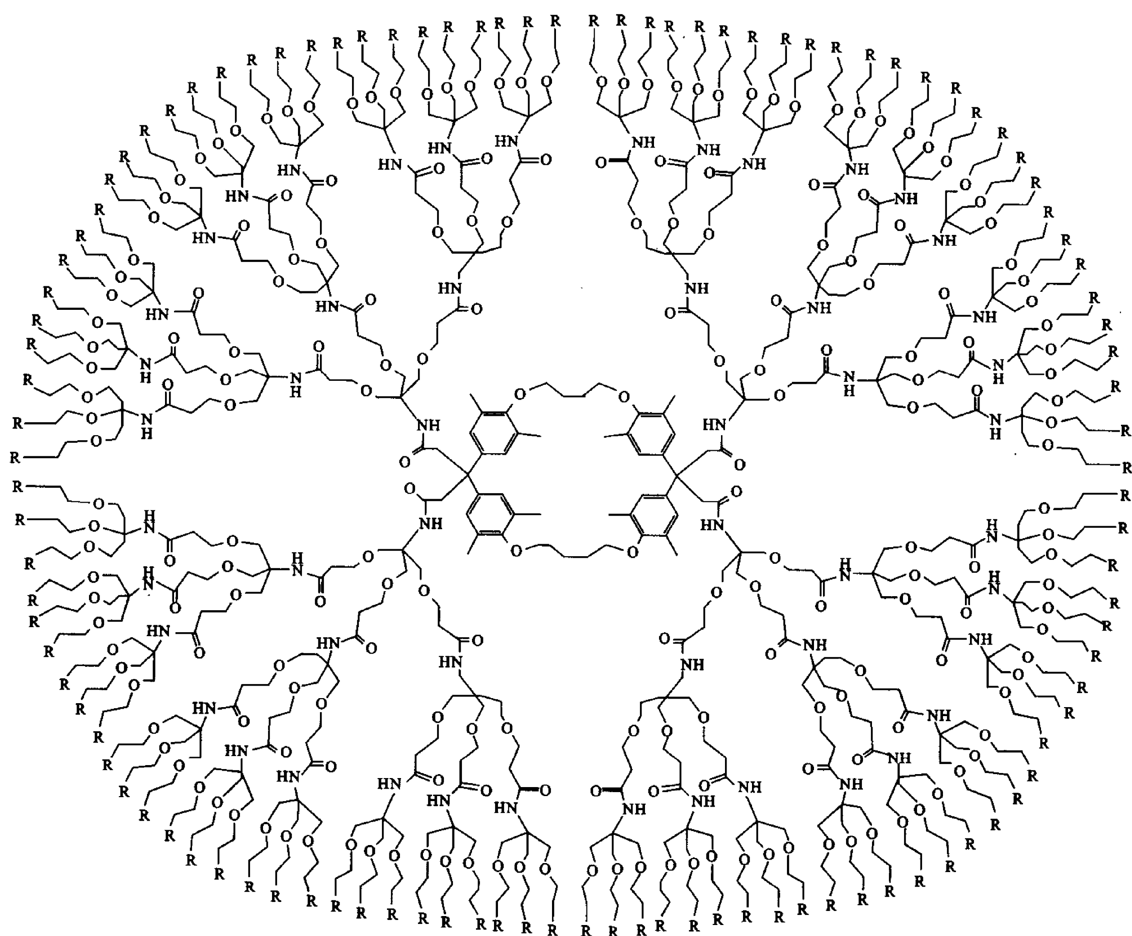


图 19-18 Diederich F 等人合成的树形盒化合物

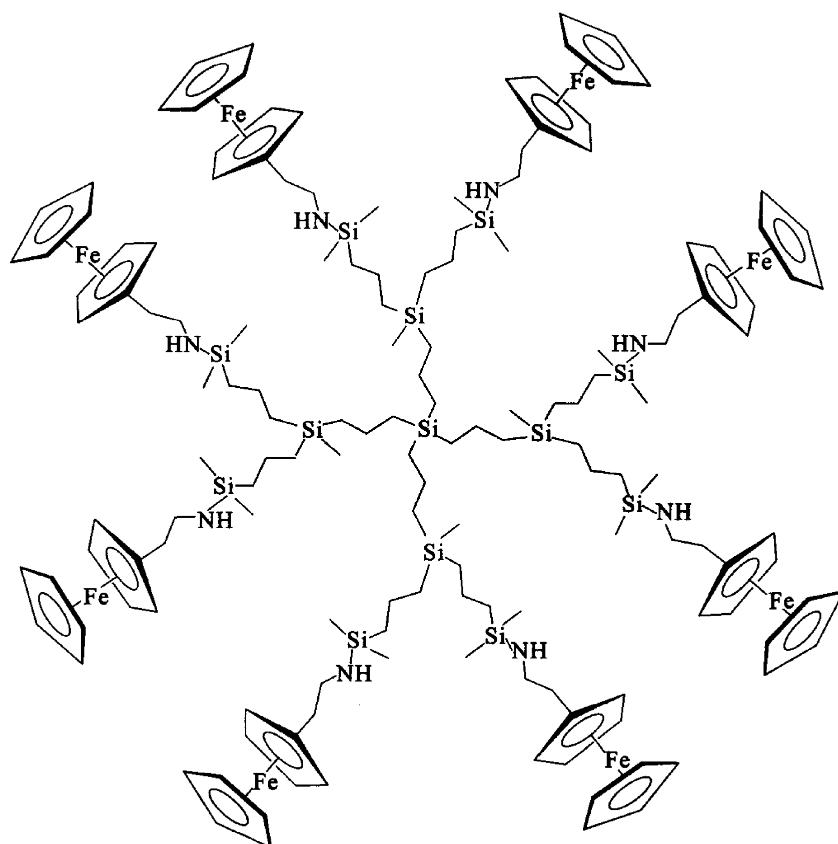


图 19-19 二茂铁树形盒化合物

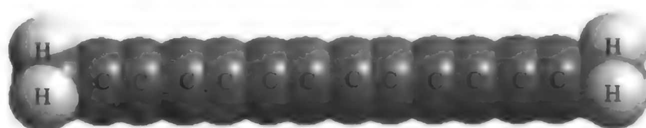
19.5 分 子 棒

1999 年，Peter 等人在 Chem Rev 上发表评论性文章，对组成分子的结构单元有规律出现的线形分子进行了总结，称之为分子棒(molecular rod)。对其分类、合成及性质进行了描述。分子棒状化合物广泛用于材料科学、分子生物学、手性催化剂等高新技术领域。下面仅就分子结构和典型合成过程进行介绍，以开阔思路，扩大知识面，为创造性思维提供更大的空间。

19.5.1 几种典型的分子棒

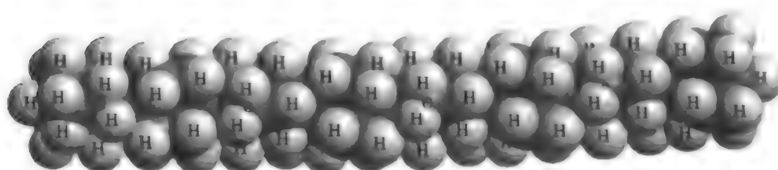
1. 简单的分子棒





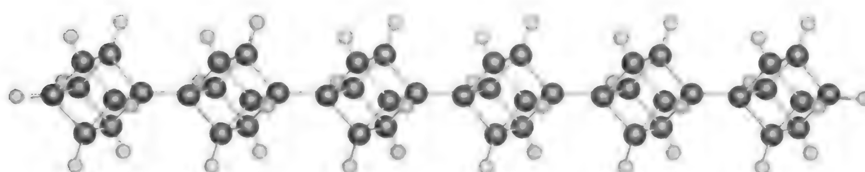
聚乙炔类



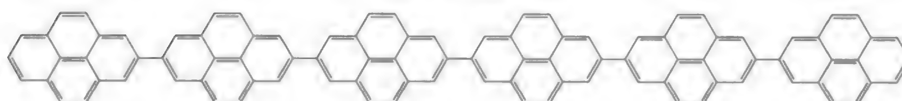


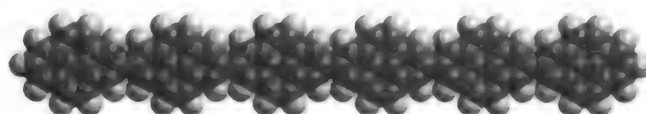
聚二环类





聚立方烷类

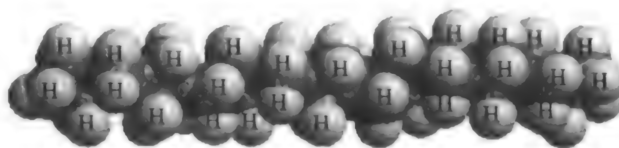




聚芘类

2. 螺状分子棒





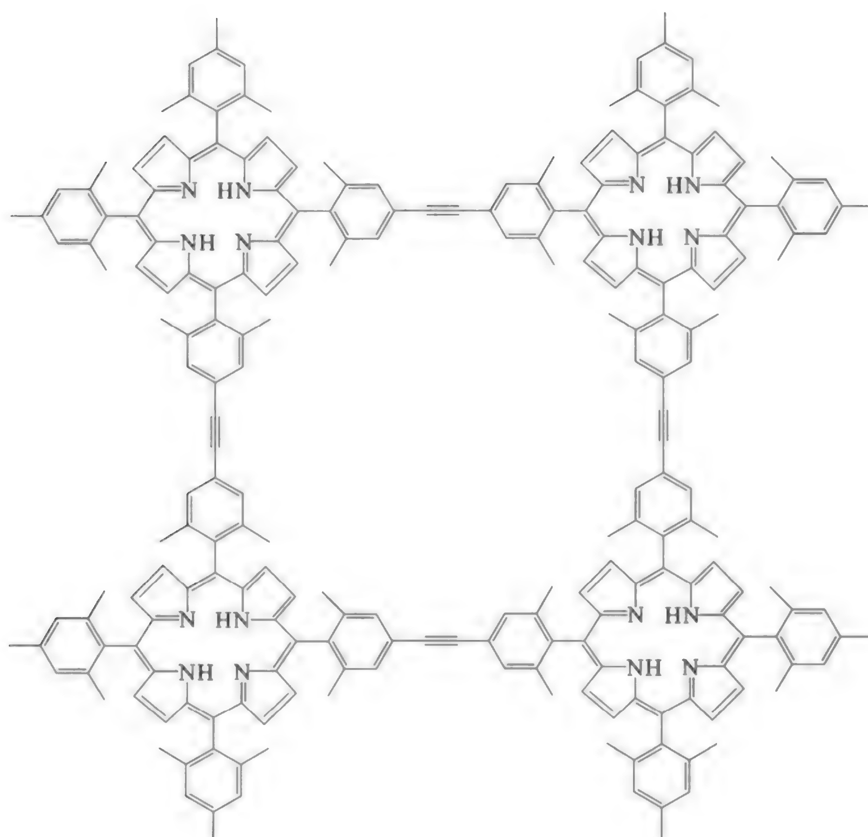
聚环丁螺环

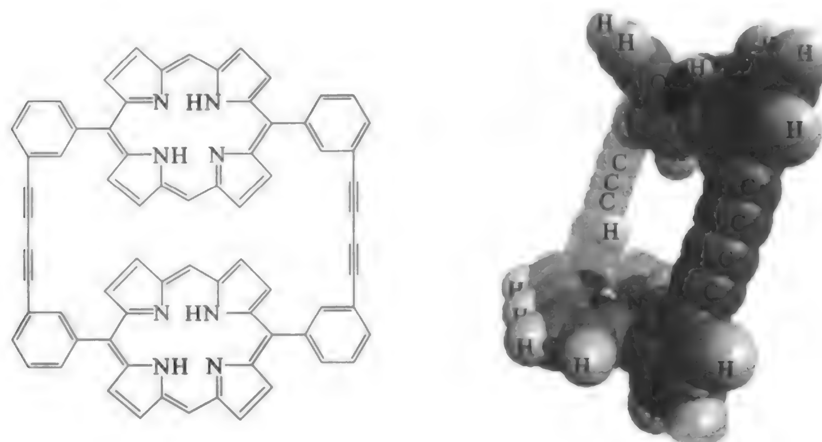




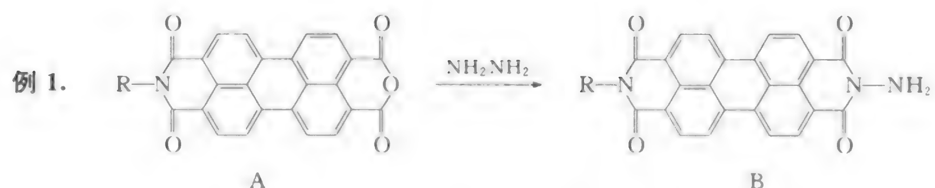
聚环己螺环

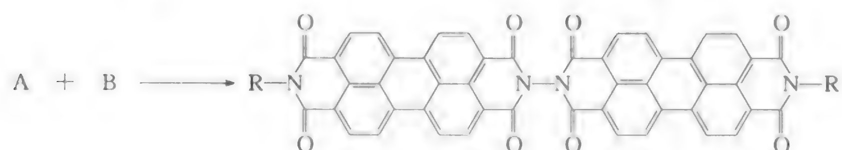
3. 复杂分子棒

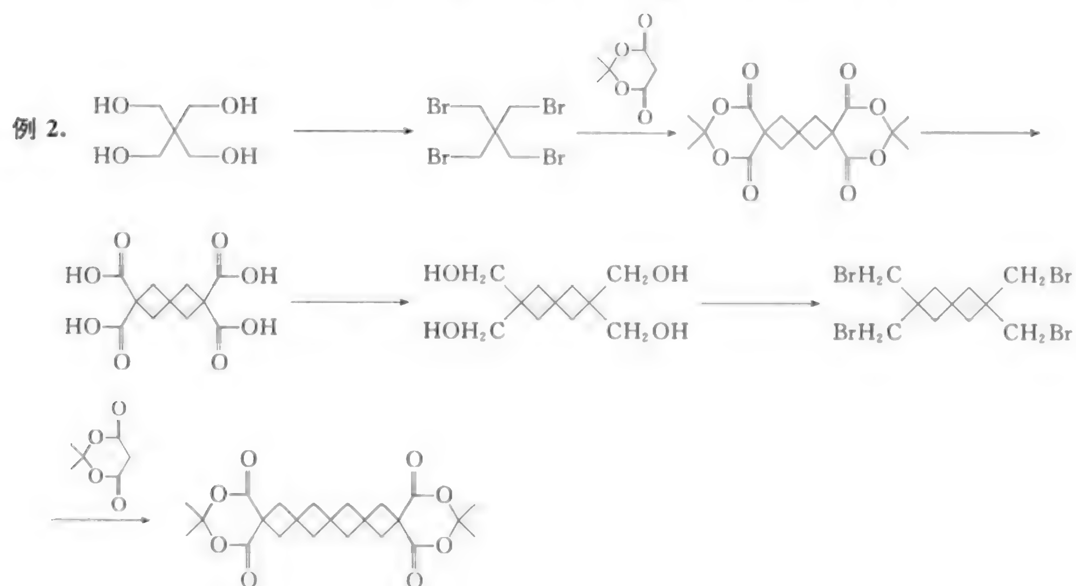



N
HN
NH
N
N
HN
NH
N

19.5.2 合成方法举例


例 1.
R—N
NH₂NH₂
N—NH₂
A
B


A + B
R—N
N—N
N—R


例 2.
HO
OH
HO
OH
Br
Br
Br
Br
HOH₂C
CH₂OH
HOH₂C
CH₂OH
BrH₂C
CH₂Br
BrH₂C
CH₂Br

思考题

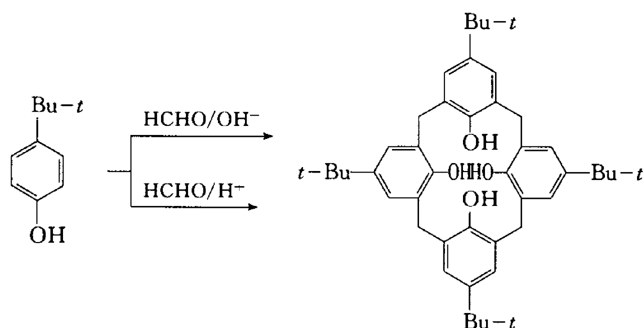
1. 本书作者利用对苯二甲醛、间苯二甲醛与季戊四醇在稀盐酸水溶液中反应制备了相对分子质量为2 500～3 000的大分子化合物，写出其结构式。

2. 试分析以均苯三酚为树核制备树形化合物的可能性。

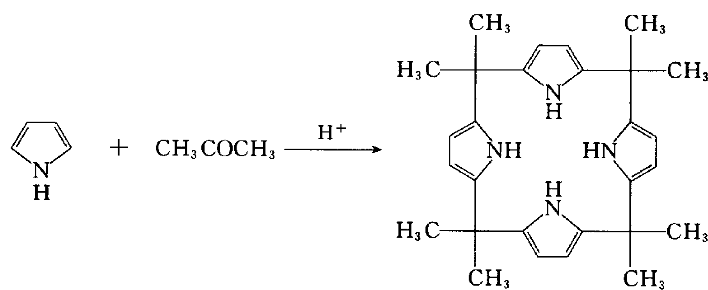
3. 写出1,4-环己二酮在 $SiCl_4$ 催化下的芳构化的反应方程式。

习 题

1. 描述下列反应过程。



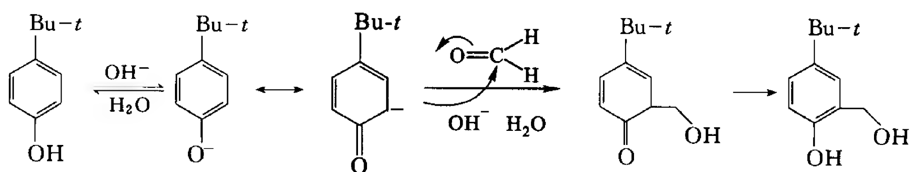
2. 对下列反应写出可能的过程。

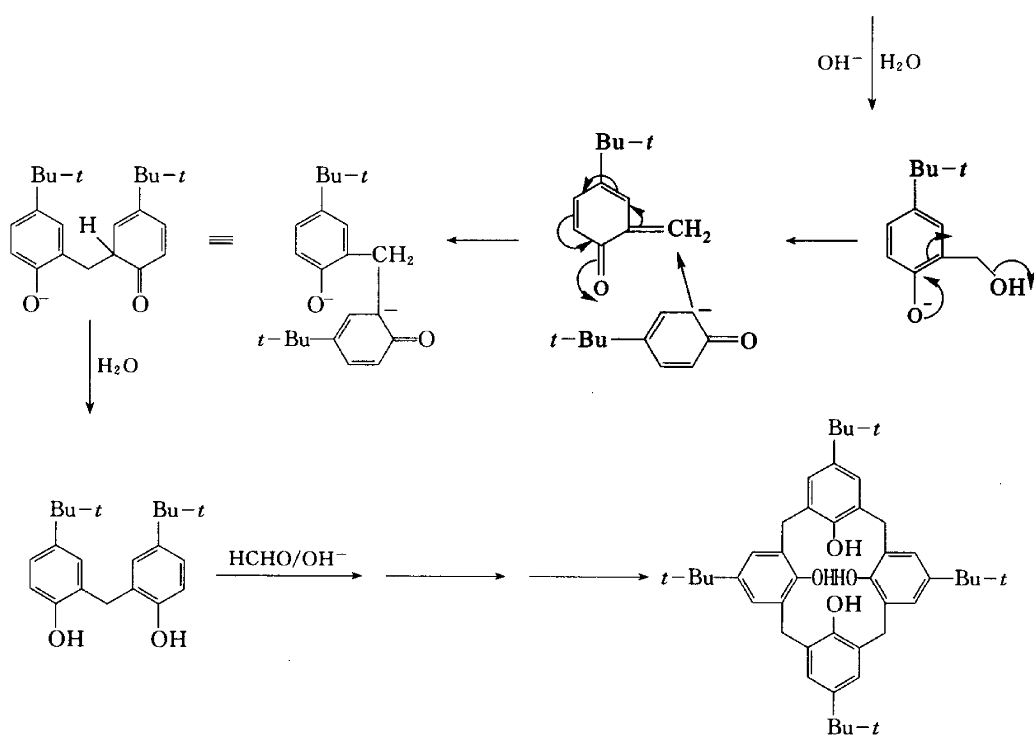


习题参考答案

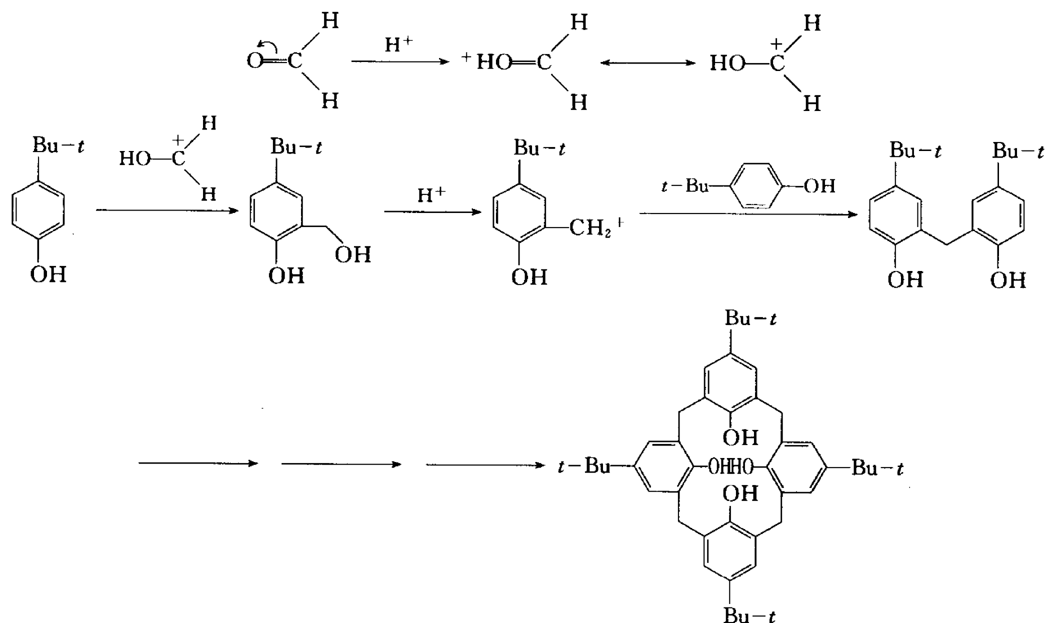
1. 解：

(1) 碱性催化：

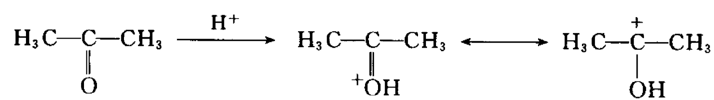


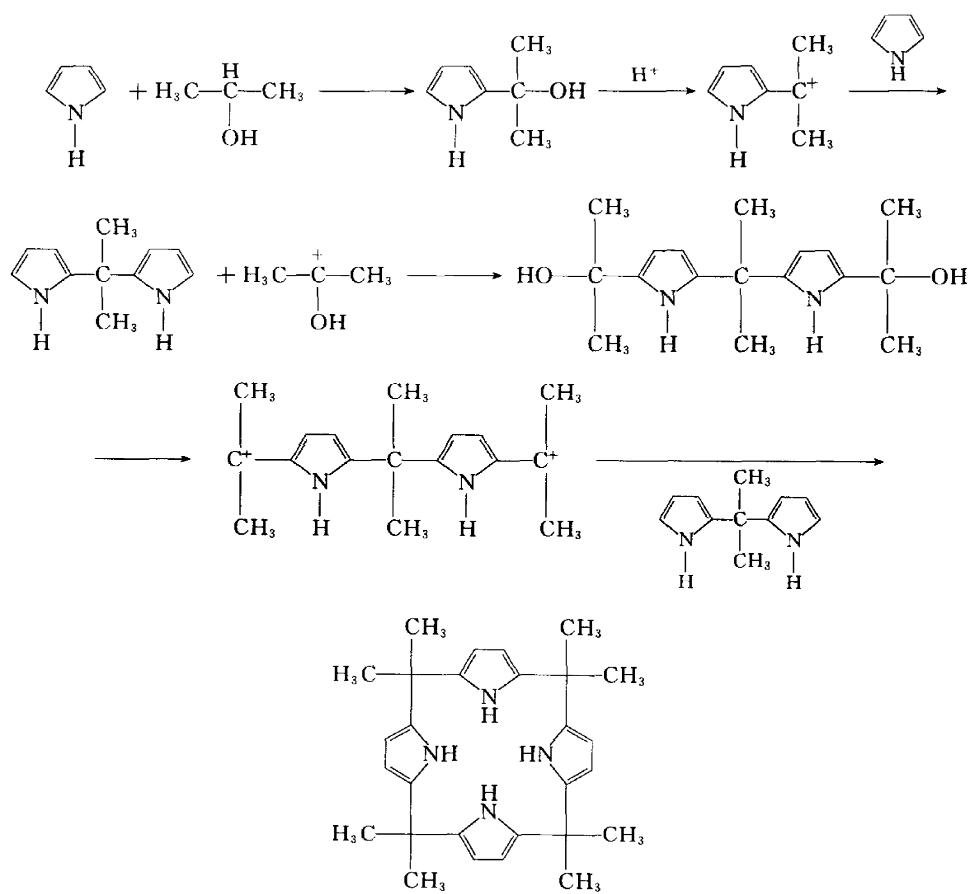

OH⁻
H₂O
Bu−t
CH₂
OH
O⁻
O
t−Bu
H
H₂O
HCHO/OH⁻
OHHO
OH

(2) 酸性催化：


H
O
C
H⁺
⁺HO
HO
Bu−t
OH
CH₂⁺
t−Bu
OHHO

2. 解：

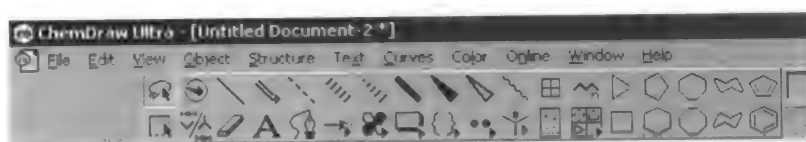

H₃C—C—CH₃
O
H⁺
⁺OH
OH


CH3
H
+ H3C—C—CH3
OH
N
H
C—OH
H+
C+
HO
OH
NH
HN
H3C
CH3

附　　录

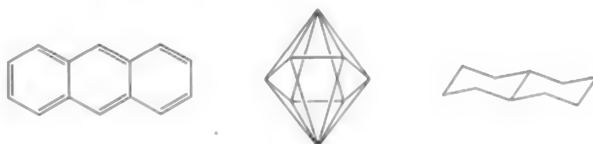
1. 有机化学绘图工具 ChemDraw9.0

这是一个常用的有机化学绘图工具，用此工具绘制有机化合物结构式非常方便，该工具可从 baidu 网下载。下面是它的主菜单界面：

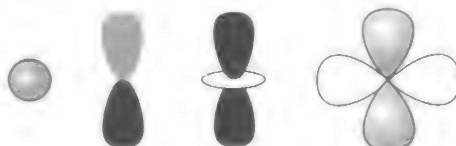


它的主要功能如下：

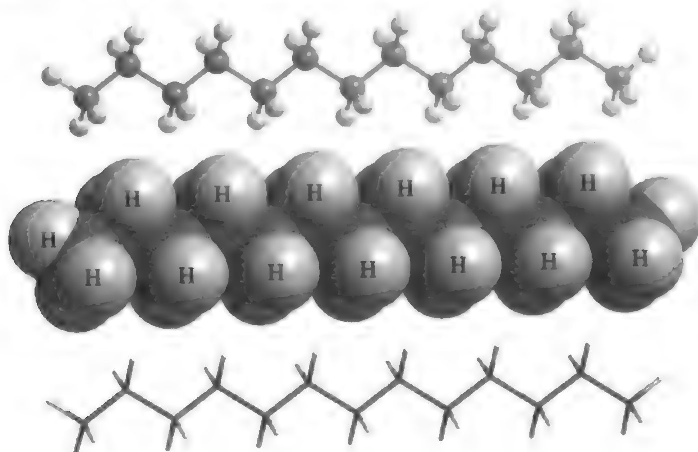
(1) 画有机化合物结构式、构型式、构象式。例如：



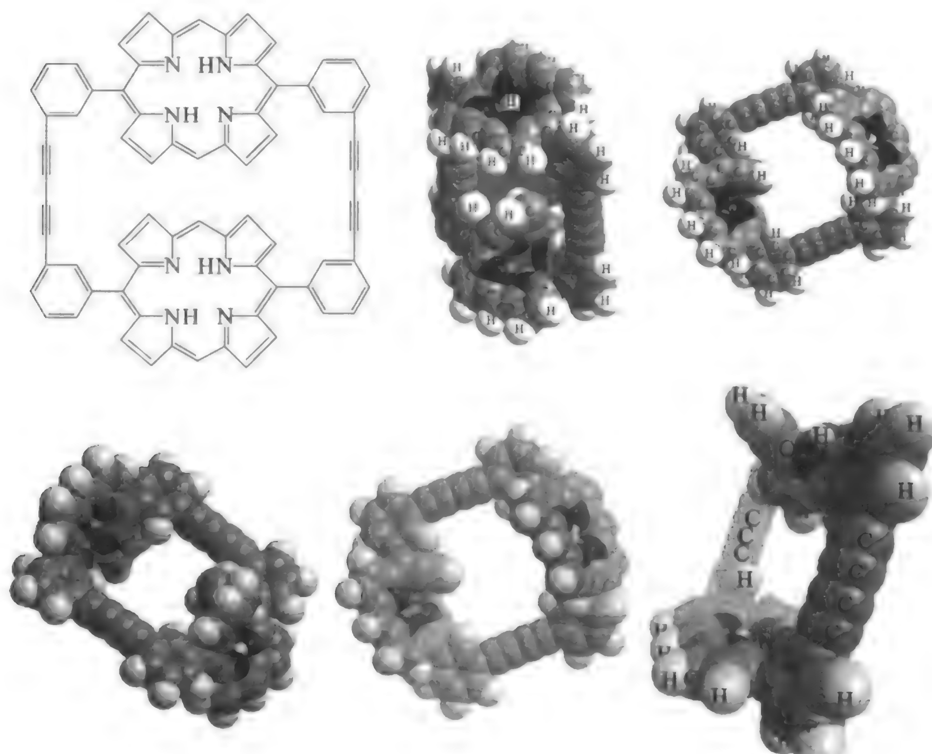
(2) 画有机化学中的电子云图(s　p　d 及 sp　sp^2　sp^3 杂化等)。



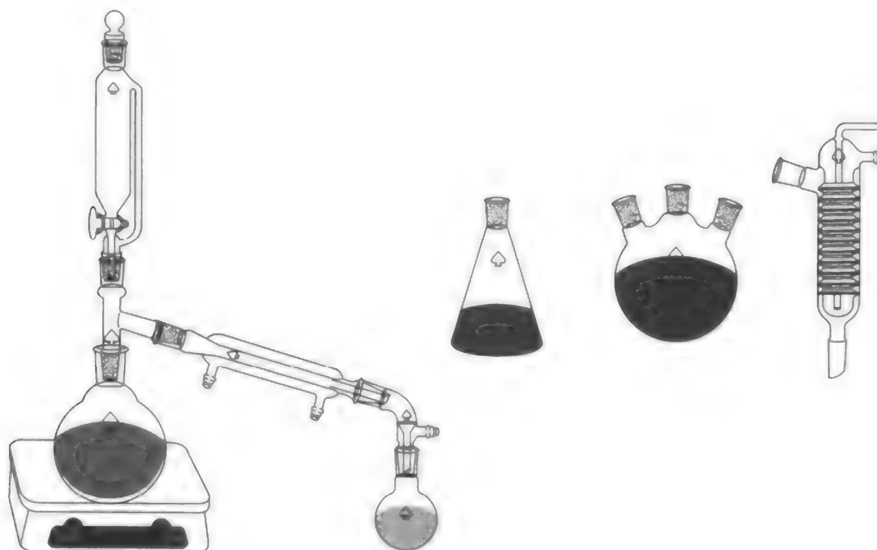
(3) 画有机化学三维图(球棍式、棒状式、斯陶特模型)等。



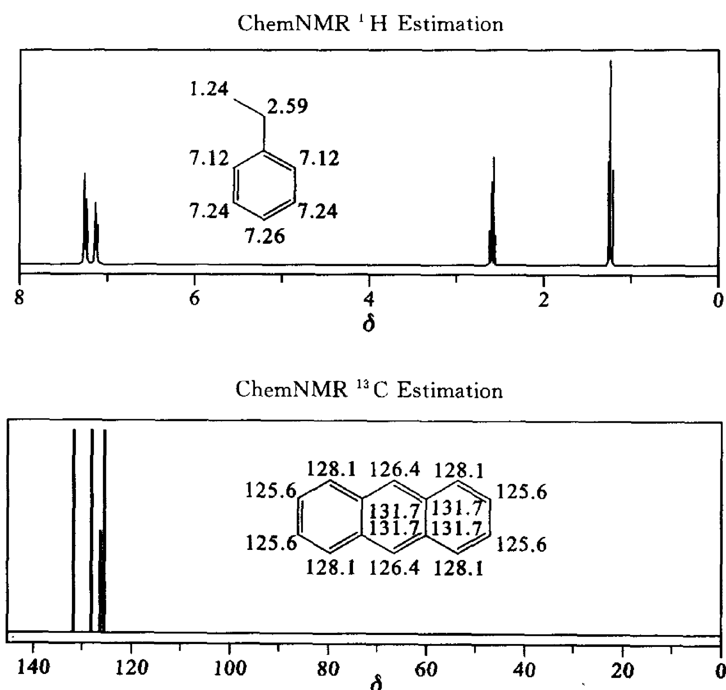
(4) 画不同角度的效果图。



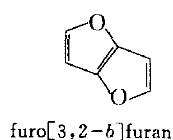
(5) 常用的有机化学仪器及组装。



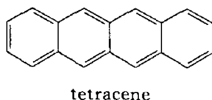
（6）模拟^{1}H-NMR 和^{13}C-NMR



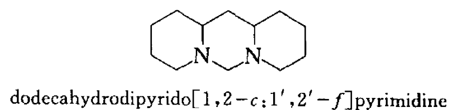
（7）从结构式自动给出 IUPAC 名称或从 IUPAC 名称自动给出结构式。



furo[3,2-*b*]furan

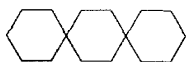


tetracene



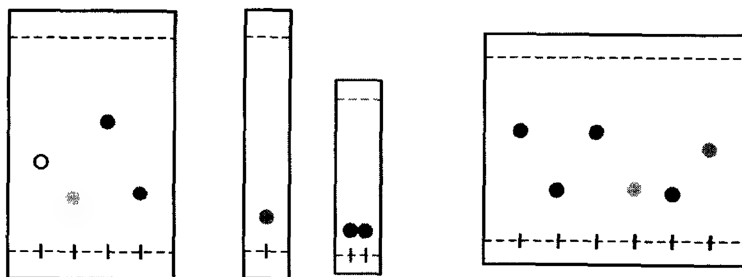
dodecahydrodipyrido[1,2-*c*;1′,2′-*f*]pyrimidine

（8）给出元素分析和质谱数据。

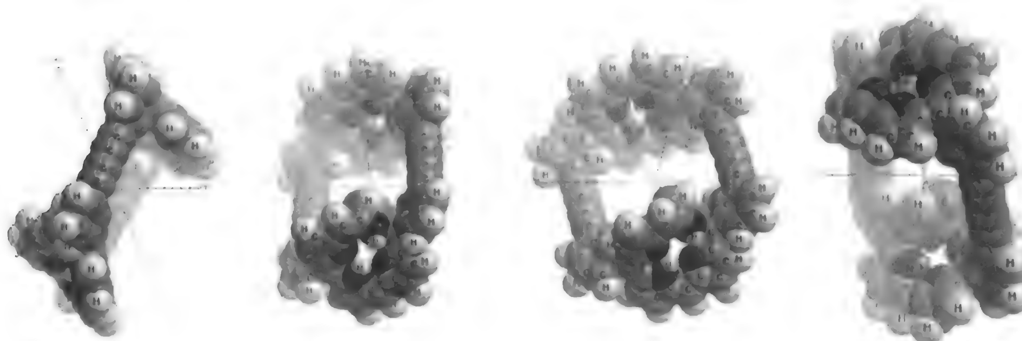


Chemical Formula: $C_{16}H_{28}$
Exact Mass: 220. 22
Molecular Weight: 220. 39
m/z: 220. 22(100. 0%), 221. 22(17. 3%), 222. 23(1. 5%)
Elemental Analysis: C, 87. 19; H, 12. 81

（9）画出 TLC 图谱。



(10) 旋转角度。



2. 重要的有机化合物网址

通过这些网址可以上网查阅有机化合物的物理常数,光谱特征(UV、IR、MS、NMR),合成方法以及发表的文章等。

(1) 化学文摘网(http//www.chemdocs.com/) 从这里可以到达全世界化学知识的海洋(专利、试剂、反应、原料市场、谱库、物理常数、杂志……应有尽有)。

(2) 百度网 http://www.baidu.com/只要将关键词输入进行搜索即可。

(3) 重庆维普网(http//www.vip.lib.kmust.edu.cn/)。

(4) 物性、质谱、晶体结构数据库 http://factrio.jst.go.jp/ 该数据库收录了有机化合物的物性、质谱、晶体结构等数据,数据主要取自 Lange's Handbook OF Chemistry 12/e, J Phys Chem Ref Data Vol. 1, No. 4, 841～1009(1972)以及 Sicherheitstechnische Kennzahlen brennbarer Gase und Daempfe 2. Auflage。截至 1997 年 8 月,热物理和热化学性质数据库 Kelvin 收录数据共有 61480 条;质谱数据库 Dalton 收录 15526 条以及晶体结构数据库 Angstrom 收录 9169 条。用户经免费注册后即可以检索并下载所需要的数据,但是个人下载的总量不得超过数据库总量的 10%。

(5) 有机合成文献综述数据库 http://www.thieme-chemistry.com/thieme-chemistry/journals/info/index.html Synthesis Reviews 收录了有机合成化学领域中来自期刊或书籍的专业综述性文章,从 1970 年到 2001 年,共收录了 14792 篇英文综述记录。该数据库由 Georg Thieme Verlag 公司开发,该网络版本包括先前作为赠品送给 Synthesis 全年订户的 1970 年至 1994 年磁碟版和后来 1995 年至 2001 年的增补版的数据,数据每半年更新一次。

(6) NIST 的 Chemistry WebBook http://webbook.nist.gov/chemistry/ 该数据库是美国国家标准与技术研究院 NIST 的基于 Web 的物性数据库,Chemistry WebBook 可以看作是 NIST 的标准参考数据库 Standard Reference Data 中一部分与化学有关的数据库的 Web 版本,可通过分子式检索、化学名检索、CAS 登录号检索、离子能检索、电子亲和力检索、质子亲和力检索、酸度检索、表面活化能检索、振动能检索、电子能级别检索、结构检索、相对分子质量检索和作者检索等方法,得到气相热化学数据、浓缩相热化学数据、相变数据、反应热化学数据、气相离子

能数据、离子聚合数据、气相 IR 色谱、质谱、UV/Vis 色谱、振动及电子色谱等。

(7) SDBS 网址：http://www. aist. go. jp/RIODB/SDBS/sdbs/owa/sdbs_sea. crc_frame_sea 收录了常见化合物的 NMR、MS 数据。

3. 专利网址

(1) 中国专利：

http://www. sipo. gov. cn/sipo/zljs/default. htm

http://www. cnipr. com/zljs/gb2312/js/js. htm

http://www. cnki. net/

http://www. patent. com. cn

http://www. exin. net/patent/

http://www. apipa. org. tw/(台湾专利)

http://www. info. gov. hk/ipd/(香港)

(2) 美国专利：

http://www. uspto. gov/patft/index. html

http://164. 195. 100. 11/netahtml/search-bool. html

(3) IBM 专利：

http://www. patents. ibm. com/

(4) 日本专利：

http://www. ipdl. jpo. go. jp/homepg_e. ipdl

http://www. ipdl. jpo. go. jp/homepg. ipdl(日语)

http://www. ipdl. jpo-miti. go. jp/homepg_e. ipdl

(5) 英国专利：

http://webdb4. patent. gov. uk/patents/

(6) 法国专利：

http://fr. espacenet. com/espacenet/fr/fr/e_net. htm

http://www. inpi. fr/brevet/html/rechbrev. htm(法语)

(7) 德国专利：

http://de. espacenet. com

http://www. dpma. de/suche/suche. html(德语)

(8) 瑞士专利：

http://ch. espacenet. com/espacenet/ch/en/e_net. htm

(9) 欧洲专利：

http://ep. espacenet. com/

http://www. european-patent-office. org/espacenet/info/access. htm

(10) 俄罗斯专利：

http://www. fips. ru/ensite/

(11) 加拿大专利：

http://patentsl.ic.gc.ca/intro-e.html

(12) WIPO 知识产权数字图书馆

http://ipdl.wipo.int/

4. 国内外有影响的化学类杂志简介

国内：

1. 中国科学 B 辑　中国科学院主办，国内最高水平的杂志，SCI 收录期刊。

2. 科学通报　中国科学院主办，SCI 收录期刊。

3. 有机化学　中国化学会和中国科学院上海有机化学研究所合办，是有机化学国内水平最高的杂志之一，SCI 收录期刊。

4. 化学学报　中国化学会和中国科学院上海有机化学研究所合办，SCI 收录期刊。

5. 高等学校化学学报　中国化学会和吉林大学、南开大学合办，是国内化学水平最高的杂志之一，SCI 收录期刊。

国外：

1. Science(科学)　1880 年，由世界最著名的科学家爱迪生于 1880 年创办了 Science 周刊。如今 Science 周刊每星期向世界各地的 16 万订户提供有关科学和科学政策的最重要的新闻报道以及报告全球科学研究最显著突破的精选论文。其影响因子高达 29.162，出版国家美国。

2. Nature(自然)周刊　1869 年创刊，主要发表最高质量的科学论文。投稿形式也可以是通讯、新闻、综述等。其影响因子高达 30.979，出版国家英国。

3. J Amer Chem Soc(Journal of the American Chemical Society)美国化学会志　创刊于 1879 年，是 the American Chemical Society 的会刊，在业界有极高的声誉。其宗旨是想通过发表全世界化学领域最好的论文，来追踪化学领域的最新前沿，其中包括对一些重要问题的应用性方法论、新的合成方法、新奇的理论发展和有关重要结构和反应的新进展。每年可以发表 13 000 有关化学的科学论文。其影响因子 6.51，出版国家美国。

4. Tetrahedron(四面体)　Tetrahedron 发表的是具有突出重要性和及时性的实验及理论研究结果，主要是在有机化学及其相关应用领域特别是生物有机化学。期刊包含领域为有机合成、有机反应、天然产物化学、机理研究及各种光谱研究。来稿必须是全文，且是原著。同时也发表一些综述性文章。其影响因子 2.16。

5. Tetrahedron Letters(四面体快报)　属于周刊，发表实验和理论有机化学在技术、结构、方法研究的最新进展。其影响因子 2.641。

6. J Org Chem(有机化学)　创办 The Journal of Organic Chemistry 的目的是为了向全世界的化学工作者展示有机化学领域的最新研究成果。除了正规的论文，还有小的专题综述及国际会议文集。其影响因子 3.297。

7. Synthesis(合成)　是一份报导有机合成进展的国际性刊物。主要发表有关有机合成的综述和论文，包括金属有机、杂原子有机、光化学、药物和生物有机、天然产物、有机高分子和材料。其影响因子 1.985。

8. Synlett(合成通讯) 报导研究结果和趋势,有机合成及短篇幅的个人综述和快速的工作简报。其影响因子 2.741。

9. Organic Letters(有机快报) 是提供最新有关有机化学的重大研究的简报,包括生物有机和药物化学、物理和理论有机化学、天然产物分离及合成、新的合成方法、金属有机和材料化学。其影响因子 4.092。

10. Natural Product Reports(天然产物报告) 是双月刊,主要目的是通过发表对生物碱、类固醇、脂肪酸及杂环类的、脂肪族的、芳香类的、酯环类等天然产物的研究工作来记载和刺激对天然产物的研究。为了反映天然产物与各学科之间日益加强的渗透,也收录有关光谱的最新发展和生物学研究的综述。另外,也收录某些著名科学家的前瞻性的论文。其影响因子 5.772。

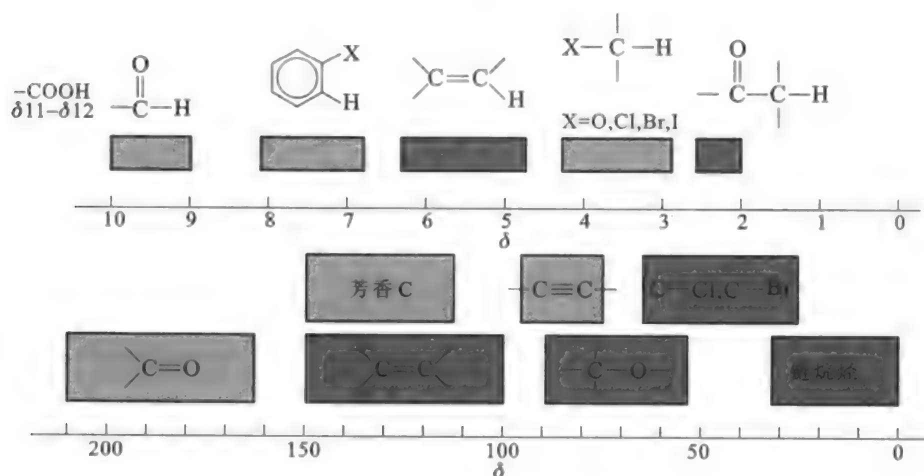
11. Polymer(高聚物) Polymer 发表所有高分子科学技术领域的原创性的研究工作成果,重点在于对分子结构解释的研究。其影响因子 2.340。

12. Chemical Reviews(化学评论) Chemical Reviews 的宗旨在于发表广泛的、专业的、重要的和可读性强的研究工作,这些工作涉及有机化学、无机化学、物理化学、分析化学、理论及生物化学等各个化学领域,投稿者来自于全球的化学工作者。其影响因子 21.036。

13. Heterocycles(杂环) 1973 年创刊,为有机化学、药物化学和分析化学等领域的杂环化合物研究提供了一个良好的平台。期刊发表综述、通讯及一般的科研论文。论文在被接受日起两个月内将被发表。其影响因子 1.082。

14. Organometallics(金属有机) 被誉为世界上最好的有关金属有机化学的期刊。收录的是有机金属化学、无机化学、有机化学和材料化学等最活跃领域的文章。形成以论文、通讯、小综述为主,含有合成、结构、成键、化学反应和反应机理及有机金属化合物的应用。其影响因子 2.875。

5. 有机化合物中的 H 和 C 的化学位移值



主要参考书

[1] Isaacs N. Physical Organic Chemistry. 2-nd. 北京:世界图书出版公司北京公司出版,1997.

[2] Mann J,Davidson R S & Hobbs J B. Natural Products. 北京:世界图书出版公司北京公司出版,1999.

[3] Dugas H. Bioorganic Chemistry. 3rd ed. 北京:世界图书出版公司北京公司出版,1998.

[4] Michael P & Williams A. Organic and Bioorganic Mechanisms. 北京:世界图书出版公司北京公司出版,1997.

[5] Mackie R K,Smith D M & Aitken R A. Guidebook to Organic Synthesis. 3rd ed. 北京:世界图书出版公司北京公司出版,2001.

[6] Williams D H. Fleming I Spectroscopic Methods in Organic Chemistry. 5th ed. 北京:世界图书出版公司北京公司,1998.

[7] 魏荣宝,阮伟祥,梁娅. 有机化学. 北京:化学工业出版社,2005.

[8] Miller B. 高等有机化学(反应和机理). 吴范宏译. 上海:华东理工大学出版社,2005.

[9] Wade Jr L G. Organic Chemsity(有机化学)影印. 5 版. 北京:高等教育出版社 2004.

[10] McMurray J. Organic Chemistry. New York,2000.

[11] Morrison R T. Organic Chemistry. New York,2000.

[12] Patrick G. Organic Chemistry(影印版). 北京:科学出版社,2000.

[13] 王积涛. 有机化学. 2 版. 天津:南开大学出版社,2001.

[14] 袁履冰. 有机化学. 北京:高等教育出版社,2000.

[15] 钱旭红. 有机化学. 北京:化学工业出版社,2004.

[16] 高鸿宾. 有机化学. 4 版. 北京:高等教育出版社,2005.

[17] 蒋硕健. 有机化学. 2 版. 北京:北京大学出版社,2001.

[18] 王芹珠. 有机化学. 2 版. 北京:清华大学出版社,2001.

[19] 张玉彬. 生物催化的手性合成. 北京:化学工业出版社,2002.

[20] 杜灿屏. 21 世纪有机化学发展战略. 北京:化学工业出版社,2001.

[21] 天津化工设计院. 无机精细化学品手册. 北京:化学工业出版社,2001.

[22] 闻韧. 药物合成反应. 2 版. 北京:化学工业出版社,2004.

[23] 花文廷. 杂环化合物. 北京:北京大学出版社,1995.

[24] 陈金龙. 精细有机合成原理与工艺. 北京:中国轻工业出版社,1992.

[25] 李月明. 不对称有机反应. 北京:化学工业出版社,2005.

[26] 徐家业. 高等有机合成化学. 北京:化学工业出版社,2005.

[27] 宁永成. 有机化合物结构鉴定与有机波谱学. 2 版. 北京:科学出版社 2000.

[28] 林国强. 手性合成-不对称反应及其应用. 北京:科学出版社,2000.

[29] 王庆文,杨玉恒,高鸿宾. 有机化学中的氢键问题. 天津:天津大学出版社,1993.

[30] 黄宪,王彦广,陈振初. 新编有机合成化学. 北京:化学工业出版社,2005.

[31] 王永梅. 高等有机化学习题解答. 天津:南开大学出版社,2002.

[32] 莫里厄蒂 R M,杰福特 C W. 有机反应历程习题与解答. 沈雨生译. 北京:人民教育出版社,1981.

[33] Tietze L F Eicher T H. 精细有机合成. 张进琪译. 南京:南京大学出版社,1990.

[34] 黄润秋,王惠林,周嘉. 有机中间体制备. 北京:化学工业出版社,1997.

[35] 李小瑞.有机化学考研辅导.北京:化学工业出版社,2004.

[36] [美]伊莱尔 E L,威伦 S H,多伊尔 M P.基础有机立体化学.邓并主译.北京:科学出版社,2005.

索　引

A

B

C

D

E

F

R

S

T

W

X

Y

Z

* * *